Expert O'.

Activați la expertconsult.com

Searchable Full Text Online

CORONARIAN ACUT SINDROAME

Un însoțitor al LUI BRAUNWALD

BOALA DE INIMA



DOILEA EDIŢIE

SAUNDERS
H-SIVIIR

Acut
coronarian
Sindroame

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald



Acut Sindroame coronariene

EDIȚIA A DOUA

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

Pierre Theroux, MD
Profesor la Universitatea de Medicină din Montreal
Montreal, Canada
Şef Unitate de îngrijire coronariană
Institutul Inimii din Montreal Montreal, Canada

ELSEVIER
SAUNDERS

ELSEVIER
SAUNDERS

1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

SINDROME CORONARIANE ACUTE, EDIȚIA A DOUA ISBN: 978-1-4160-4927-2

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Sindroame coronariene acute: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald / [editat de] Pierre Theroux.—ed. a 2-a.
p. ; cm.
Companion to: Braunwald's heart disease / editat de Peter Libby ... [et al.]. a 8-a ed. c2008. Include referințe bibliografice și index.
ISBN 978-1-4160-4927-2
1. Boala coronariană. I. Theroux, Pierre. II. boala de inimă a lui Braunwald.
[DNLM: 1. Sindromul coronarian acut. WG 300 A185884 2011] RC685.C6A288 2011
616.1 ' 23—dc22 2010021019

Editura executivă: Natasha Andjelkovic *Asistent editorial:* Bradley McIlwain *Manager servicii de editare:* Catherine Jackson *Manager senior de proiect:* Mary Pohlman
Manager de design: Steven Stave

Tipărit în Statele Unite ale Americii

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

La

Doris

Julie, Martin și Nelly

Marie Josee, Michel, Audrey și Philippe



Joseph S. Alpert, MD
profesor de medicină
Şeful Departamentului de Medicină
Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii de la Universitatea din Arizona
Tucson, Arizona

Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, FAHA
Spitale intermontane de asistenţă medicală
Salt Lake City, Utah

Elliott M. Antman, MD
Brigham and Women's Hospital, Divizia Cardiovasculară TIMI Study Group
Boston, Massachusetts

Nipun Arora, MD
Universitatea din Missouri-Columbia
Columbia, Missouri

Dr. Jean-Pierre Bassand
Secţia Cardiologie
Spitalul Universitar Besanşon
Besanşon, Franţa

Shannon M. Bates, MD, CM
Departamentul de Medicină
Universitatea McMaster
Centrul de Cercetare Henderson
Hamilton, Ontario, Canada

Richard C. Becker, MD
Diviziile de Cardiologie şi Hematologie
Centrul Medical al Universităţii Duke
Centrul de tromboză cardiovasculară
Institutul de Cercetare Clinică Duke
Durham, Carolina de Nord

Jacob Fog Bentzon, MD, PhD
Unitatea de Cercetare a Aterosclerozei
Departamentul de Cardiologie
Spitalul Universitar Aarhus, Skejby, Brendstrupgaardsvej Aarhus, Danemarca

Deepak L. Bhatt, MD
Director asociat
Centrul Coordonator Cardiovascular Cleveland Clinic
Departamentul de Medicină Cardiovasculară
Clinica Cleveland
Cleveland, Ohio

dr. Olivier Blanc-Brude
Centrul de Cercetări Cardiovasculare Inserm-Lariboisiere
Hopital Lariboisiere
Paris, Franţa

Eugene Braunwald, MD
Spitalul Brigham şi Femei, Divizia Cardiovasculară
Grupul de studiu TIMI
Departamentul de Medicină
Facultatea de Medicină din Harvard
Boston, Massachusetts

Ralph G. Brindis, MD, MPH
Centrul Medical Oakland
Oakland, California

Kenneth A. Brown, MD
Profesor de Medicină şi Cardiologie
profesor de radiologie
Universitatea din Vermont Colegiul de Medicină
Burlington, Vermont

Christopher P. Cannon, MD
Brigham and Women's Hospital
Grupul de studiu TIMI
Boston, Massachusetts

Bernard R. Chaitman, MD, FACC
Departamentul de Medicină
Divizia de Cardiologie
Şcoala de Medicină a Universităţii Saint Louis
St. Louis, Missouri

Wai-Hong Chen, MBBS
Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină
Universitatea din Hong Kong
Spitalul Queen Mary
Hong Kong, China

Clara Kayei Chow, MBBS, FRACP, PhD
Director, Institutul de Cercetare în Sănătatea Populaţiei
Spitalul General Hamilton
Hamilton, Ontario, Canada

Kuang-Yuh Chyu, MD, PhD
Divizia de Cardiologie şi Centrul de Cercetare în Ateroscleroză
Cedars-Sinai Heart Institute
Los Angeles, California

Patrick Commerford, MBChB, FCP(SA)
profesor de cardiologie
Departamentul de Medicină
Universitatea din Cape Town
Cape Town, Africa de Sud

Simon de Denus, BPharm, MSc
Asistent universitar, Facultatea de Farmacie
Universitatea din Montreal, Departamentul de Farmacie
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Pim J. de Feyter, MD, PhD, FACC
Erasmus MC
Rotterdam, Ţările de Jos

Michel de Lorgeril, MD
Facultatea de Medicină
Domaine de la Merci
Universitatea din Grenoble
La Tronche, Franţa

Leonardo De Luca, MD, PhD
Departamentul de Științe Cardiovasculare
Laboratorul de Cardiologie Intervențională
Spitalul European
Roma, Italia

Ariel Diaz, MD, MSc
Departamentul de Medicină
Universitatea din Montreal
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Anique Ducharme, MD, MSc
Departamentul de Medicină
Universitatea din Montreal
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Erling Falk, MD, PhD
Unitatea de Cercetare a Aterosclerozei
Departamentul de Cardiologie
Spitalul Universitar Aarhus, Skejby, Brendstrupgaardsvej
Aarhus, Danemarca

Richard Gallo, MD, FRCPC, FACC
Cardiolog intervențional
Institutul Inimii din Montreal;
Profesor asociat de Medicină
Universitatea din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Anselm K. Gitt, MD
Institut fuer Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universitaet Heidelberg
Heidelberg, Germania

Christopher B. Granger, MD
Institutul de Cercetare Clinică Duke și Divizia de Cardiologie
Departamentul de Medicină
Centrul Medical al Universității Duke
Durham, Carolina de Nord

Paul Gurbel, MD
Centrul Sinai pentru Cercetarea Trombozei
Spitalul Sinai din Baltimore
Baltimore, Maryland

Christian W. Hamm, MD, FACC
Director Medical
Centrul de inimă Kerckhoff
Bad Nauheim, Germania

David Hasdai, MD
Unitatea de Terapie Intensivă Cardiacă
Centrul Medical Rabin
Petah Tikva, Israel

Allan S. Jaffe, MD
profesor de medicină
Clinica Mayo
Rochester, Minnesota

E. Marc Jolicoeur, MD, MSc
Profesor asistent de medicină
Universitatea din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Martin Juneau, MD
Co-președinte, cardiolog și manager al Institutului de prevenire a inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Jason N. Katz, MD
Institutul de Cercetare Clinică Duke și Divizia de Cardiologie
Departamentul de Medicină
Centrul Medical al Universității Duke
Durham, Carolina de Nord

Catherine Labbe, MSc
Universitatea din Montreal
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Jennifer Lash, MD
Departamentul de Medicină
Divizia de Cardiologie
Școala de Medicină a Universității Saint Louis
St. Louis, Missouri

Peter Libby, MD
Brigham and Women's Hospital
Divizia Cardiovasculară
Boston, Massachusetts

Jens Lohrmann, MD
Divizia de Cardiologie
Universitățile din Freiburg
Freiburg, Germania

Telly A. Meadows, MD
Departamentul de Medicină Cardiovasculară
Clinica Cleveland
Cleveland, Ohio

Jessica L. Mega, MD, MPH
Spitalul Brigham și Femei, Divizia Cardiovasculară
Grupul de studiu TIMI
Boston, Massachusetts

Shamir R. Mehta, MD, MSc, FRCPC
Director, Cardiologie intervențională și coronariană acută Programul de cercetare a sindromului
Institutele de Cercetare în Sănătatea Populației
Științe ale Sănătății Hamilton
Clinica McMaster
Hamilton, Ontario, Canada

L. Kristin Newby, MD, MHS
Institutul de Cercetare Clinică Duke și Divizia de Cardiologie
Departamentul de Medicină
Centrul Medical al Universității Duke
Durham, Carolina de Nord

Koen Nieman, MD
Erasmus MC
Rotterdam, Țările de Jos

Anil Nigam, MD
Șef, Serviciu de îngrijiri clinice
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Lionel H. Opie, MD, DPhil, DSc, FRCP
Profesor emerit de medicină
Director, Institutul Hatter pentru Cercetări Cardiologice
Departamentul de Medicină
Universitatea din Cape Town
Cape Town, Africa de Sud

viii
Michael S. Phillips, PhD
Conferențiar, Facultatea de Medicină
Universitatea din Montreal
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Nicolo Piazza, MD, FRCPC

Cercetare vizitator, Thoraxcenter
Rotterdam, Țările de Jos

Jonathan P. Piccini, MD
Institutul de Cercetare Clinică Duke și Divizia de Cardiologie
Departamentul de Medicină
Centrul Medical al Universității Duke
Durham, Carolina de Nord

Sunil V. Rao, MD
Institutul de Cercetare Clinică Duke
Durham, Carolina de Nord

John D. Rioux, dr
Conferențiar, Facultatea de Medicină
Universitatea din Montreal
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Marc S. Sabatine, MD, MPH
Brigham and Women's Hospital, Divizia Cardiovasculară TIMI Study Group
Boston, Massachusetts

Patricia Salen, BSc
Universitatea din Grenoble
La Tronche, Franța

Jon-David R. Schwalm, MD, FRCPC
Departamentul de Medicină
Divizia de Cardiologie
Universitatea McMaster
Hamilton, Ontario, Canada

Prediman K. Shah, MD
Director, Secția de Cardiologie
Centrul Medical Cedars-Sinai
Los Angeles, California

Daniel I. Simon, MD
Spitalele universitare Harrington-McLaughlin Heart
& Institutul Vascular
Spitalele universitare Case Medical Center
Caz Centrul Cardiovascular
Case Western Reserve University School of Medicine Cleveland, Ohio

P. Gabriel Steg, MD
Departamentul de Cardiologie
Spitalul Bichat-Claude Bernard
Paris, Franța

Dr. Jean-Claude Tardif
Profesor, Facultatea de Medicină
Universitatea din Montreal
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Michael W. Tempelhof, MD
Centrul Medical al Universității Northwestern
Chicago, Illinois

Koon K. Teo, MBBCh, PhD, FRCPI, FRCPC
Profesor, Departamentul de Medicină (Cardiologie)
Membru asociat, Departamentul de Epidemiologie Clinică
& Biostatistică
Spitalul General Hamilton
Hamilton, Ontario, Canada

Dr. Udho Thadani, MRCP, FRCPC, FACC, FAHA
Profesor emerit (activ) Secția Medicină Cardiovasculară
Centrul de Științe ale Sănătății de la Universitatea din Oklahoma;
Personalul cardiologi
Centrul Medical VA
Oklahoma City, Oklahoma

Pierre Theroux, MD
profesor de medicină
Universitatea din Montreal;
Şef, Unitatea de îngrijire coronariană
Institutul Inimii din Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Peter L. Thompson, MD, FRACP, FACC, FACP
Cardiolog
Spitalul Sir Charles Gairdner;
Profesor Clinic de Medicină și Sănătatea Populației
Universitatea din Australia de Vest
Nedlands, Australia

Kristian Thygesen, MD, DSc
Departamentul de Medicină și Cardiologie
Spitalul Universitar Aarhus, Tage-Hansens
Aarhus, Danemarca

Fabrizio Tomai, MD, FACC, FESC
Departamentul de Științe Cardiovasculare
Laboratorul de Cardiologie Intervențională
Spitalul European
Roma, Italia

Lars Wallentin, MD, PhD
profesor de cardiologie
Director Centrul de Cercetare Clinică Uppsala
Centrul de Cercetare Clinică și Departamentul de Cardiologie
Uppsala
Spitalul Universitar
Uppsala, Suedia

Jeffrey I. Weitz, MD
Departamentul de Medicină
Universitatea McMaster
Centrul de Cercetare Henderson
Hamilton, Ontario, Canada

Harvey D. White, DSc
Director, îngrijire coronariană și cercetare cardiovasculară
Spitalul Green Lane
Auckland, Noua Zeelandă

Salim Yusuf, DPhil, FRCPC, FRSC
profesor de medicină
Director, Institutul de Cercetare în Sănătatea Populației
Vicepreședinte Cercetare și Director Științific
Științe ale Sănătății Hamilton
Universitatea McMaster
Catedra dotată a Fundației pentru inima și accident vascular cerebral în
Cercetări cardiovasculare
Spitalul General Hamilton
Hamilton, Ontario, Canada

Foreword



La începutul secolului al XX-lea, boala coronariană era considerată o afecțiune gravă, dar distincția dintre cele două manifestări principale, angina pectorală și infarctul miocardic acut, nu era clară. Până în anii 1920, manifestarea clinică și patologică separată a anginei pectorale cronice și a infarctului miocardic acut a fost stabilită și diferențele lor recunoscute. În anii 1930 a fost descrisă o afecțiune caracterizată prin dureri toracice prelungite care uneori a dus la infarct miocardic acut, iar în anii 1940 a fost considerat un sindrom intermediar între angina pectorală și infarctul miocardic acut, așa-numitul „ sindrom intermediar" a fost considerat a fi destul de comun. La începutul anilor 1970, termenul de angină instabilă a fost inventat și acum considerăm că această denumire include pacienții cu noul debut de angină severă, pacienții cu angină accelerată și cei cu angină în repaus, dar fără dovezi de necroză miocardică.

Pe măsură ce angina instabilă a devenit mai clar definită, atenția din ce în ce mai mare a fost îndreptată către separarea pacienților cu infarct miocardic acut în cei care prezentau și cei fără supradenivelare electrocardiografică a segmentului ST . Apoi a devenit evident că pacienții cu angină instabilă au avut sau au dezvoltat frecvent această din urmă afecțiune , adică infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) .

Până în anii 1990, odată cu dezvoltarea unor markeri biochimici mai sensibili ai necrozei miocardice, distincția dintre angina pectorală instabilă și NSTEMI a devenit din nou neclară. Într-adevăr, un procent din ce în ce mai mare de pacienți cu prima afecțiune s-a dovedit că au de fapt pe a doua. Până la sfârșitul secolului al XX-lea, a devenit clar că atât din punct de vedere fiziopatologic, cât și din punct de vedere clinic, aceste două afecțiuni ar trebui luate în considerare împreună și acum sunt denumite în mod obișnuit sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST (SCA-NSTE).

Cercetările privind sindroamele coronariene acute au explodat pe multe fronturi și această impresionantă a doua ediție a *Acute Coronary Syndromes,* editată de Pierre Theroux, surprinde cu măiestrie evoluțiile majore. Acesta explorează cu atenție numeroasele progrese epidemiologice, clinice, fiziopatologice și terapeutice din domeniu. Frecvența enormă a acestei afecțiuni și gravitatea ei o plasează în „inima" diologiei auto. Într-adevăr, aproape fiecare cardiolog adult – fie că este un cardiolog invaziv sau neinvaziv, fie că este în principal la cabinet sau la spital, fie că este specializat în hipertensiune arterială , insuficiență cardiacă, prevenire sau reabilitare – întâlnește pacienți cu sindroame coronariene acute și trebuie să fie confortabil cu diagnosticul și managementul lor.

Cardiologii care se ocupă de acești pacienți vor fi datori Dr. Theroux, un clinician și investigator cu experiență în acest domeniu, și autorilor săi talentați pentru furnizarea acestei noi cărți importante. Suntem mândri că este un însoțitor pentru *Braunwald's Heart Disease— A Textbook of Cardiovascular Medicine.*

Eugene Braunwald
Boston, Massachusetts

Robert O. Bonow
Chicago, Illinois

Peter Libby Boston,
Massachusetts

Douglas L. Mann St.
Louis, Missouri

Douglas P Zipes
Indianapolis, Indiana

Prefaţă

Prima ediție a acestui text a fost publicată în 2003, când sindromul coronarian acut devenise o entitate clinică bine definită la zeci de ani de la observațiile clinice asupra simptomelor premonitorii premergătoare infarctului miocardic și a morții subite. Sindromul delimitează - manifestările acute instabile care pun viața în pericol ale aterosclerozei coronariene de manifestările silentioase/stabile ale bolii. Puntea de legătură dintre cele două condiții este placa instabilă; indicii de diagnostic pentru prezența unor astfel de plăci sunt angina progresivă, modificări ST-T și creșterea troponinei cardiace, toți indicatori ai ischemiei în evoluție. Oportunitatea de a recunoaște pacienții cu risc și de a preveni infarctul miocardic și moartea cardiacă a pregătit scena pentru o mulțime de cercetări fundamentale și clinice privind epidemiologia și patofiziologia aterosclerozei dinamice . Acesta a stabilit un model pentru testarea intervențiilor care vizează prevenirea progresiei bolii, profitând de arta studiilor clinice aflate în plină expansiune. Mărimea eșantionului și ratele de evenimente au fost acolo. Pacienții cu dureri toracice și sindroame coronariene acute au populat într-adevăr secțiile de urgență și unitățile de îngrijire coronariană, având un risc ridicat de evenimente ischemice acute și reapariția unui eveniment în lunile următoare. În consecință, prima ediție a acestui text a fost în principal didactică și sa concentrat pe prevalență, - fiziopatologie, metode de diagnostic, management medical și proceduri intervenționale. De asemenea, a inclus acoperirea subgrupurilor , prevenirea secundară și recomandări pentru management.

Șapte ani mai târziu, am ajuns într-o etapă foarte diferită. După cum a afirmat dr. Braunwald într-o introducere recentă la cea mai recentă ediție a *Braunwald's Heart Disease, „curba de creștere exponențială a noilor cunoștințe nu a fost niciodată mai abruptă și noua ediție a Braunwald's Heart Disease a fost creată pentru a face față acestei provocări."* A doua ediție a acestui text însoțitor despre *sindroamele coronariene acute*, împărtășește același obiectiv. Noile materiale adăugate includ observații din registrele prospective mari recente, date obținute folosind noi medicamente antitrombotice și antiagregante plachetare, utilizarea în extindere a managementului invaziv la nivel mondial, parțial prin crearea de rețele de transfer, recomandări recente de ghiduri și unitatea de îngrijire coronariană în mișcare. Alte tendințe includ un număr tot mai mare de medicamente inovatoare, o colaborare internațională pentru testarea siguranței și eficacității intervenției și acces larg online la informații, materiale educaționale și rezultatele studiilor clinice, toate promovând standarde universale în calitatea îngrijirii. Într-o anumită măsură, progresul în știința de bază condus în paralel și aparent haos cu inovațiile converge într-o regresie către mecanismele și legile mai fundamentale ale naturii. Astfel, progresele în genetică, farmacologie, hematologie, imunologie și tehnologie sunt toate integrate în acest text.

Sindroamele coronariene acute se adresează medicilor, cursanților și oamenilor de știință interesați de cardiologie generală și ateroscleroză. Formatul și conținutul acestei ediții sunt diferite de cea anterioară. Conținutul relevant din punct de vedere clinic a fost consolidat și a fost adăugat material mai recent și care provoacă gândirea. Noile capitole aruncă o lumină nouă asupra prezentului și în viitorul apropiat.

A doua ediție constă din cinci secțiuni cu perspective diferite. Prima este o viziune bazată pe populație asupra aterosclerozei și a sindroamelor coronariene acute. Sunt prezentate date epidemiologice și clinice obținute recent din mari registre prospective internaționale, europene și americane . Cel mai important, sunt descrise profilurile factorilor de risc care preced primul infarct miocardic în diferite părți ale lumii, precum și schimbările observate recent în factorii de risc, prezentarea bolii, tratament și prognostic, precum și lacunele de tratament care sunt încă prezente. O perspectivă bazată pe boală se găsește în Secțiunea II. Începe cu două subiecte clasice actualizate și trece la fiziopatologii mai puțin înțelese și se termină cu farmacogenomica, o necesitate în noua medicină . Secțiunea III este o perspectivă bazată pe pacient care trece în revistă instrumentele de diagnostic disponibile în sindroamele coronariene acute. Secțiunea începe cu recunoașterea clinică și trece la discutarea biomarkerilor, un subiect deosebit de relevant în contextul noii definiții universale a infarctului miocardic și apariția testelor cu troponine de înaltă sensibilitate. Sunt apoi discutate tehnologii specifice de diagnosticare; ecocardiografie , tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță nucleară și magnetică și mai multe tehnici experimentale care încearcă să identifice leziunile coronariene vinovate. Diferitele piese pentru stratificarea riscului sunt apoi reunite în beneficiul medicilor . Secțiunea IV se referă la terapie, începând cu o revizuire a managementului medical de bază cu terapie antiplachetă și anticoagulantă , terapie anti-ischemică și o viziune asupra noilor medicamente emergente. Sunt apoi luate în considerare probleme specifice importante, inclusiv pasivarea plăcii, rezistența la medicamente, sângerarea, terapia antitrombotică în intervențiile coronariene percutanate și angina pectorală invalidantă care nu este supusă procedurilor de revascularizare. Sunt discutate și intervențiile în stilul de viață cu dietă și exerciții fizice în prevenția secundară. Ultima secțiune este o perspectivă bazată pe structură. Pe măsură ce cunoștințele cresc exponențial, capacitatea de traducere clinică rămâne cel mai adesea cu ani în urmă, ceea ce duce la lacune importante de tratament. Pe de altă parte, este necesară o validare solidă a noilor date înainte de aplicarea lor pe scară largă. Primul capitol al acestei secțiuni este o trecere în revistă atentă a structurilor în evoluție ale unităților de îngrijire coronariană, a nevoilor curente și a utilizării optime a resurselor disponibile. Ultimele capitole evidențiază elementele esențiale ale celor mai recente recomandări ale ghidurilor ACC/AHA și ESC scrise de președinții grupurilor de lucru respective. Aceste organizații au realizat nevoia de a fi proactiv cu comunitatea medicală pentru a oferi cea mai bună medicină bazată pe dovezi în timp util pentru a optimiza traducerea clinică rapidă. Astfel, grupurile de lucru evaluează în mod regulat necesitatea unei actualizări bazate pe date noi care apar, rupând inerția întâlnită de obicei într-o astfel de abordare. Un răspuns similar este de așteptat din partea comunității clinice.

Sper că vă veți bucura de noua ediție a acestui text și că vă va îmbogăți practica clinică și va aduce beneficii pacienților dumneavoastră.

Pierre Theroux, MD

CĂUTAȚI ACESTE ALTE TITLURI ÎN FAMILIA BRAUNWALD'S Heart Disease!

Mann: Insuficiență cardiacă, ediția a 2-a
Taylor: Atlasul tomografiei computerizate cardiace
Kramer și Hundley: Atlasul rezonanței magnetice cardiace
Lilly: Revizuirea și evaluarea bolilor cardiace
Otto și Bonow: Valvular Heart Disease, ediția a 3-a
Issa: Aritmologie clinică și lipidologie
Ballantyne: Lipidologie clinică
Antman: Terapie cardiovasculară, ediția a 3-a
Black și Elliott: Hipertensiune
Creager, Loscalzo și Dzau: Medicina Vasculară
Moser și Riegel: Asistență medicală cardiacă

SECTION I



Perspective bazate pe populație

CHAPTER 1

The Past, the Present, the Future

Pierre Theroux

TRECUTUL: APARIȚIA UN SINDROM

Descrierea clinică a sindromului preinfarct a urmat-o îndeaproape pe cea a anginei pectorale acum aproape 250 de ani, când Heberden [1] a scris următoarele:

> *Există o tulburare a sânului marcată cu simptome puternice și deosebite și considerabilă pentru tipul de pericol care îi aparține. ... Sediul ei și sentimentul de stranire și anxietate cu care este însoțit, pot face ca acesta să nu fie numit în mod impropriu Angina pectoris. Cei afectați de ea sunt prinși, în timp ce merg, și mai ales când merg imediat după masă, cu o senzație dureroasă și cea mai neplăcută la sân, care pare că le-ar lua viața, dacă ar crește sau ar continua: în momentul în care stau pe loc, toată această neliniște dispare. După ce a continuat câteva luni, nu va înceta atât de instantaneu după ce stă nemișcat; și se va aprinde, nu numai când persoanele merg pe jos, ci și când sunt întinse.*

Apoi a fost recunoscută componenta instabilității anginei; acum este încă modul în care sindromul coronarian acut (SCA) este cel mai des recunoscut. În 1910, Sir William Osler a oficializat descrierea simptomelor frecvente care preced adesea infarctul miocardic, [2] stabilirea scenei pentru 50 de ani de observații retrospective și prospective asupra manifestărilor, istoriei naturale și discuții despre definiții și cauze potențiale. Lemn, [3] în 1948, a încercat pentru prima dată să oprească progresia bolii către moarte și infarct miocardic (IM). El a raportat apariția infarctului miocardic sau a decesului la 12 dintre cei 25 de pacienți cu insuficiență coronariană acută netratați cu un anticoagulant și la 3 din 33 de pacienți cărora li s-a administrat anticoagulante orale . S-a sugerat că starea de insuficiență coronariană acută este cauzată de o circulație coronariană insuficientă pentru a satisface cerințele complete ale miocardului în repaus, dar suficientă pentru a preveni IM.

O perioadă floridă

Epoca modernă a îngrijirii coronariene a fost modelată între anii 1960 până la mijlocul anilor 1990. A început cu reanimarea cardiacă externă, acceptarea universală a unităților de îngrijire a cardiacei (UCC) și monitorizarea electrocardiografică și a progresat la angiografie coronariană și bypass coronarian (CABG), reperfuzie, terapie antiischemică și antitrombotică și apoi la intervenții percutanate și stentare.

În paralel, arta studiilor clinice a crescut la nivelurile de sofisticare și performanță pe care le cunoaștem acum și a devenit standard pentru a ghida tratamentul și a pune bazele terapiei bazate pe dovezi. Studiile timpurii au comparat managementul medical emergent cu nu mai puțin de CABG. Medicamentele testate includ apoi beta-blocante, antagoniști de calciu, nitrați și terapia antitrombotică - mai întâi cu aspirină, apoi cu heparină și, în final, combinația lor . Cercetările s-au concentrat pe fiziopatologie, recunoscând că simptomele instabile au fost cauzate de o progresie rapidă a severității obstrucției coronariene care determină o reducere primară a fluxului. Artera coronară

 ca principală cauză a acestei ocluzii dinamice a fost rapid exclusă, întrucât angiografia coronariană efectuată în faza foarte acută a bolii a documentat că ocluzia trombotică a fost cea mai frecventă constatare.

Cheile progreselor ulterioare au fost motivația organizațiilor naționale de cardiologie de a stăpâni boala coronariană 1 , un ucigaș major, și angajamentul puternic al multor oameni, grupuri independente, parteneriate farmaceutice și industriale și cercetare și educație la nivel local, național și internațional.

Orientări și recomandări

Primele ghiduri oficiale pentru diagnosticul și managementul anginei instabile (sindroame coronariene acute) au fost publicate în 1994. [4] Acestea au fost al zecelea dintr-o serie de ghiduri de practică clinică publicate de Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA sub auspiciile Agenției pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății (AHCPR) și Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge (NHLBI). Grupul de lucru a fost prezidat de Dr. Braunwald. Aceste ghiduri de practică au fost dezvoltate și scrise special pentru a educa practicienii despre îngrijirea medicală adecvată pentru anumite entități clinice.

Angina instabilă la acea vreme era un sindrom bine definit, recunoscut ca fiind responsabil pentru o cantitate semnificativă de dizabilități și deces și numit *sindroame coronariene acute* pentru a acoperi întregul spectru de severitate al procesului bolii și al manifestărilor clinice, de la angină instabilă (UA) până la infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (IMSTEG), infarct miocardic cu supradenivelare (IMSTEG) și infarct miocardic moarte subită. Stratificarea riscului, bazată apoi pe istoricul clinic, caracteristicile clinice la prezentare și modificările electrocardiografice, a devenit un punct de cotitură pentru managementul pacientului . Biomarkerii troponinei cardiace I și T au apărut puțin mai târziu. [5] Sensibilitatea și specificitatea lor ridicată de a detecta necroza miocardiană au fost în curând recunoscute, împreună cu puterea lor de stratificare a riscului și de identificare a pacienților care au beneficiat cel mai mult de o terapie antitrombotică mai agresivă și de proceduri invazive. Un alt câștig important al troponinelor este acela de a pune accent pe leziunile vinovate, o creștere a nivelurilor de troponină fiind văzută ca diagnosticul unei micro zone de necroză a celulelor miocardice cauzată de embolizarea distală a materialului trombotic vărsat dintr-un tromb pe o placă ruptă activată. Evaluarea nivelurilor de troponine a primit o prioritate de gradul 1a prin primele seturi de ghiduri oficiale pentru managementul UA NSTEMI, produse independent de Societatea Europeană de Cardiologie și Colegiul American de Cardiologie (ACC)ZAmerican Heart Association (AHA) în 2000. Omologul fără creștere a nivelului de troponină și cu o situație scăzută de electrocardiogramă (ECG) agresivă si interventie urgenta si imprimabila pentru o evaluare in ambulatoriu.

Studii clinice și registre

Dovada conceptului în dezvoltarea de noi terapii este de obicei obținută prin investigația de faza 2 demonstrează că teoria, conceptul, procedura sau medicamentul de bază au potențialul de a fi exploatat într-un mod util pentru îmbunătățirea calității îngrijirii și pentru a arăta fezabilitatea în aplicarea umană a unei noi intervenții sau a unui nou medicament. Investigațiile din faza 3 sunt mai riguroase și caută documentație obiectivă și imparțială că intervenția este cu adevărat utilă. Criteriile și obiectivele de intrare trebuie să fie bine predefinite, deoarece acestea vor stabili cadrul pentru aprobarea și utilizarea viitoare. Dacă rezultatele studiului sunt considerate pozitive sau negative se bazează pe analiza legată de obiectivul(ele) primar(i); obiectivele secundare, analizele nepredefinite sau substudiile ridică de obicei și noi ipoteze de interes major care pot genera noi cercetări. Recomandările puternice din ghidurile de practică se bazează pe rezultatele studiului de fază 3. Atunci când lipsesc, se fac de obicei recomandări mai slabe bazate pe niveluri mai scăzute de dovezi.

Datele statistice și epidemiologice privind bolile cardiovasculare , ca și pentru alte boli, sunt obținute din diverse surse. Datele de incidență și prevalență sunt cel mai bine obținute din statisticile guvernamentale. Datele din registru oferă o perspectivă mai largă asupra caracteristicilor populațiilor de interes selectate care seamănă mai mult cu cele din lumea reală. În studiile clinice, populațiile sunt mai dedicate, răspunzând unor criterii specifice de includere și excludere. Datele registrului au fost utilizate pe scară largă în ultimele 2 decenii, deoarece au atins o scară internațională. Ele produc informații valoroase despre pulsul bolii, inclusiv epidemiologie, factori de risc și date sociodemografice în diferite medii și stiluri de viață diferite. Adăugarea datelor de urmărire la aceste registre oferă estimări privind istoria naturală și efectele tratamentului, iar adăugarea de eșantioane transversale în serie ajută la evaluarea modelului în schimbare a bolii și a succesului diferitelor intervenții aplicate. Registrele au evoluat acum ca un mijloc de monitorizare și îmbunătățire a calității îngrijirii și a utilizării resurselor. Un dezavantaj al acestor registre este că devin rapid învechite pe măsură ce se oferă feedback asupra performanței care stimulează autocorecția deficiențelor observate.

Prima secțiune a acestui manual evidențiază date din patru registre moderne relevante pentru sindroamele coronariene acute, două de la grupuri academice care au studiat factorii de risc și istoria naturală a bolii și două de la organizații care încearcă să îmbunătățească calitatea îngrijirii. În cele din urmă, un al cincilea registru mixt va fi discutat pentru impactul său pozitiv asupra standardelor de practică.

Studiul INTERHEART (vezi capitolul 2) a fost un studiu de caz-control de aproape 30.000. Cazurile au fost pacienți cu un prim IM recrutați din 262 de centre din 52 de țări; martorii au fost recrutați din comunitatea înconjurătoare și potriviți pentru vârstă și sex. Nouă factori de risc simpli ar putea reprezenta mai mult de 95% din riscul atribuibil pentru IM; observațiile au fost valabile în toate regiunile, grupurile etnice, genurile și vârstele. În timp ce se demitizează cauzele sindroamelor coronariene acute , constatările stresului mental, toate formele de tutun, obezitatea (cel mai bine definită de obezitatea abdominală și raportul talie-șold), raportul apolipoproteină B (apo B)-apolipoproteină A1 (apo A1) și factorii de producție simpli ai modelului alimentar.

Registrul REACH (a se vedea capitolul 3) a înrolat aproape 70.000 de pacienți din 44 de țări. Scopul a fost de a analiza modelul factorilor de risc asociați cu boala aterotrombotică în diferite paturi vasculare (boala coronariană [CAD], boala cardiovasculară [CVD] și boala vasculară periferică [PVD]) în populații diverse din punct de vedere geografic și etnic și asupra impactului acestora asupra prognosticului și modalităților de tratament. Registrul a arătat decalaje considerabile între măsurile recomandate de reducere a riscurilor și practica curentă. În ceea ce privește INTER HEART, factorii tradiționali de risc cardiovascular au reprezentat cea mai mare parte a riscului de boală. Epidemia actuală de obezitate care afectează națiunile industrializate ale lumii, în special America de Nord, și care amenință țările emergente, a fost subliniată ca o cauză majoră a bolii la scară globală. Evenimentele ischemice pe termen scurt au fost relativ mari în registru , cu atât mai mult la indivizii cu boală de pat cu mai mult de un vas. O observație interesantă pentru toți clinicienii este că boala, în general, este mai malignă la pacienții simptomatici decât la pacienții asimptomatici.

Programul Euro Heart Survey a fost lansat de Societatea Europeană de Cardiologie (vezi Capitolul 4) pentru a evalua variațiile în managementul și tratamentul bolilor cardiovasculare în Europa, în special în ceea ce privește procedurile și tratamentele de diagnosticare. Primul sondaj, lansat în 2000, a implicat peste 10.000 de pacienți și a fost în principal descriptiv al diagnosticelor și subdiagnosticelor, al mijloacelor de investigare și al tratamentului aplicat în spital și la externare. Al doilea sondaj, în 2004, a înrolat 6385 de pacienți și

a arătat rezultate similare, dar o utilizare mai mare a angiografiei coronariene , intervenții percutanate (ICP) și stenturi, în principal în SCA cu supradenivelarea ST. S-a observat, de asemenea, o îmbunătățire a rezultatului, care a fost o mai bună aderare la recomandările ghidului. Pe baza acestor observații și, de asemenea, pe variațiile mari în respectarea ghidurilor în diferite țări și în diferite centre din aceeași țară, Euro Heart Survey a trecut de la colectarea de date ciclică la continuă în registrul ACS în curs.

Omologul SUA ai Euro Heart Survey a inclus Registrul Național al Infarctului Miocardic (NRMI), Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of ACC and AHA Guidelines (CRUSADE) și Get With The Guidelines (GWTG). Pe lângă faptul că oferă o bază de date națională mare pentru a colecta informații despre pacienții cu SCA, aceste registre acționează ca instrumente de evaluare comparativă pentru a compara performanța diferitelor spitale și aderarea la terapiile recomandate de ghid. Pentru a îmbunătăți și mai mult calitatea îngrijirii, NCDR (Registrul Național de Date Cardiovasculare)-ACTION a fost creat în 2007 prin combinarea registrelor NRMI și CRUSADE (vezi Capitolul 5). Registrul ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) este cea mai mare și mai cuprinzătoare bază de date națională ACS și inițiativă de îmbunătățire a calității dezvoltate în Statele Unite, permițând spitalelor să-și măsoare performanța față de reperele naționale. Cu peste 60.000 de dosare de pacient și 350 de spitale participante, obiectivul principal al registrului ACTION este de a evalua și raporta modelele de tratament și rezultatele STEMI și NSTEMI în Statele Unite. ACTION a fuzionat, de asemenea, cu programul GWTG al AHA în 2009, formând registrul ACTION-GWTG.

Registrul GRACE, lansat în 1999, a recrutat pacienți până în decembrie 2007, a fost susținut de un grant nerestricționat de la Sanofi Aventis. Peste 100.000 de pacienți au fost recrutați în până la 247 de spitale din 30 de țări, din Europa, America de Nord și de Sud, Australia și Noua Zeelandă. Primii 10 până la 20 de pacienți care se calificau pentru simptomele ACS plus alte dovezi ale CAD au fost recrutați lunar în fiecare centru. Colectarea datelor a inclus diagnostice de internare și externare, caracteristici clinice, tratament aplicat, cu o atenție specială terapiei de reperfuzie, evenimente în spital, inclusiv evenimente hemoragice și date de urmărire timp de 6 luni. [6] Medicii participanți au primit rapoarte trimestriale confidențiale care arată rezultatele pacienților alături de rezultatele agregate ale tuturor spitalelor participante, permițând caracterizarea disparităților dintre centre și regiuni. Unele dintre contribuțiile GRACE au fost tendințele temporale în ratele și prognozele categoriilor de subdiagnostic SCA, [7] modele de medicamente utilizate, complicațiile anticoagulantelor și terapiei antiplachetare, impactul aspirinei, statinei, fibrilației atriale și insuficienței cardiace congestive asupra rezultatului, influența stentingului și a glicoproteinei III (GP) asupra rezultatului supraviețuirii IIb/6, predictorii de supraviețuire. de readmisie, deces și IM și scorul GRACE.

PREZENT: O ENTITATE BINE DEFINITĂ

Diagnostic

Diagnosticul SCA se bazează mai întâi pe recunoașterea simptomelor tipice sau sugestive; semnele la examenul fizic sunt doar puține, cu excepția cazului în care apar complicații, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența mitrală sau altele. Pe o fiziopatologie comună sunt recunoscute diferite fenotipuri . Se obține mai întâi o electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații și se repetă după cum este necesar pentru evoluția simptomelor pentru a exclude STEMI, ceea ce ar impune luarea în considerare a terapiei de reperfuzie imediată. Absența modificărilor ST-T în prezența durerii sau a altor simptome încă nu exclude un SCA silențios electric. Sunt necesare **3** metode de diagnostic alternative , începând cu înregistrarea derivațiilor dorsale V7, V8 și V9 și, după caz, urmărind metode imagistice pentru a detecta ischemia, în timp ce se iau în considerare diagnostice alternative. Ecocardiografia 2D este disponibilă cu ușurință în departamentul de urgență și este foarte sensibilă pentru a detecta disfuncția regională ; cu toate acestea, nu poate diferenția un infarct vechi de ischemia acută 1 (vezi capitolul 14). Alte metode utile sunt o - scanare de perfuzie cu radionuclizi, o scanare CT sau un studiu de rezonanță magnetică nucleară (vezi capitolul 15). Diagnosticele diferențiale ale IM acut includ disecția aortică, embolia pulmonară, pericardita și eventual un pneumotorax, o problemă esofagiană sau una dintre multe alte cauze potențiale.

De obicei, pacienții cu risc ridicat necesită cateterism coronarian imediat. Pacienții mai puțin acuți cu risc scăzut până la mediu sunt investigați cu ECG în serie, troponine cardiace și, după caz, ecocardiografie și/sau imagistică de perfuzie cu radionuclizi. La pacienții cu durere toracică, dar fără dovezi clare ale unui SCA cu risc ridicat, ale căror simptome pot fi atribuite și unei stări patologice acute care pune viața în pericol a aortei sau a arterelor pulmonare, o scanare angiografică CT cu 64 de secțiuni „triple excludere" (TRO) poate fi cel mai adecvat test de diagnostic. [8] Cu această abordare, o singură scanare care încorporează arcul aortic în jos prin inimă, dar care nu include întregul torace pentru a limita expunerea la radiații, poate elimina necesitatea unor teste de diagnostic suplimentare la peste 75% dintre pacienți.

Momentul durerii în piept și durata acesteia sunt ajutoare importante pentru medic. Deși rezoluția ST este în general acceptată ca marker mai practic pentru succesul sau eșecul terapiei de reperfuzie, durerea toracică care persistă în ciuda terapiei de reperfuzie poate sugera o redeschidere eficientă a leziunii vinovate sau lipsa refluxului la nivel celular. Atunci trebuie luată în considerare angiografia urgentă . Durerea toracică care durează mai mult de 20 de minute este de obicei asociată cu o creștere a troponinelor cardiace. A treia generație de teste de troponină cardiacă permite detectarea unei creșteri încă de la 3 până la 6 ore după debutul durerii și sporește sensibilitatea pentru detectarea microinfarctelor foarte mici. Se așteaptă o îmbunătățire suplimentară din testele emergente ale troponinei sensibile care sunt acum introduse în practica de rutină. [9]

Aceste teste vor crește în mod clar ratele de detectare a necrozei celulelor miocardice și vor fi necesare noi algoritmi de îngrijire și diagnosticare pentru a evita supradiagnosticarea infarctului miocardic. Noua definiție universală a infarctului miocardic discutată în capitolul 12 este deja un pas în această direcție . Câștigul final cu testele ultrarapide ar trebui să fie stratificarea riscului mai rafinată.

Incidență și manifestări

Bolile cardiovasculare au provocat aproape 1 milion de decese în America de Nord în 2005, deși această rată a scăzut cu o treime în ultimii 10 ani. [10] În paralel cu această scădere a mortalității, ratele deceselor în spital din cauza infarctului miocardic au scăzut cu o treime în Studiul Worces ter Heart Attack între 1975 și 2005, în timp ce ratele de supraviețuire în spital au crescut cu 10%. [11] De interes, a existat o schimbare în profilul fenotipului SCA în acea perioadă și în profilul factorilor de risc.

Profilul evolutiv al NSTEMI și STEMI

Deși sunt manifestări ale unei boli similare, profilurile NSTEMI și STEMI au variat de-a lungul anilor în ceea ce privește apariția, metodele de diagnostic, tratament și prognostic. Astfel, ratele de STEMI au scăzut în ultimii 20 de ani, în timp ce cele ale NSTEMI au rămas similare sau au crescut. În studiul Worcester, [11] incidența anuală a STEMI a scăzut de la 0,71% la 0,10% între 1975 și 1997, în timp ce cea a NSTEMI a crescut de la 0,02% la 0,10%.

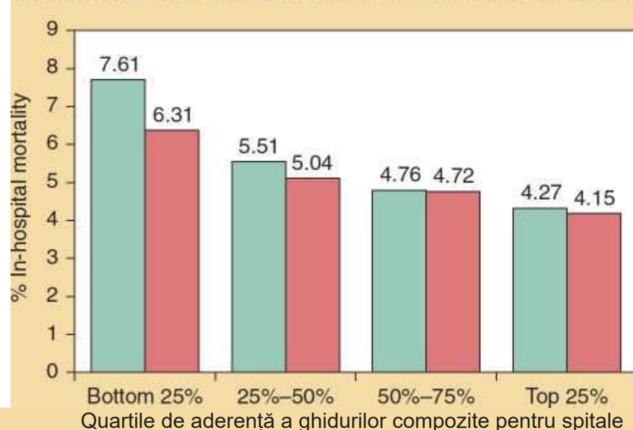
4 0,13%. Registrul NMRI efectuat în spitalele din SUA a raportat o creștere a NSTEMI de la 14,2% la 59,1% și o reducere a STEMI între 1990 și 1997 la 1.950.561 de pacienți cu diagnostic de SCA. [12] În practică, NSTEMI reprezintă acum mai mult de 66% din diagnosticul de SCA, comparativ cu 33% nu cu mult timp în urmă.

1 Motivele acestei schimbări sunt multiple și nu toate sunt recunoscute. Noile instrumente de diagnosticare cu troponina în prim plan au o sensibilitate crescută și, de asemenea, specificitatea reducând diagnosticele fals pozitive și favorizează spitalizarea selectivă a pacienților cu risc mai mare. Markerii sunt mai puțin critici în STEMI, deoarece supradenivelarea segmentului ST pe ECG cu 12 derivații ar trebui să determine angiografia coronariană și angioplastia, sperăm pe deplin înainte de orice creștere a izoenzimei kinazei creative MB (CK-MB) și a nivelurilor de troponine cardiace.

Alte motive care explică schimbarea ratelor relative de STEMI și NSTEMI includ un control mai bun al factorilor de risc și al statinelor care au redus vulnerabilitatea plăcii; utilizarea pe scară largă a aspirinei, care scade încărcarea trombilor pe plăci; și consultarea și tratamentul medical precoce care permit prevenirea unui eveniment ischemic mai sever. O explicație cea mai importantă ar putea fi o schimbare insidioasă a modelului factorilor de risc, modificând fundamentele bolii.

Concomitent, fibrinoliza s-a dovedit utilă pentru STEMI, dar dăunătoare în NSTEMI, iar sistemele de sănătate au evoluat pentru a oferi facilități pentru intervenția coronară percutanată primară (PCI) în timp util în STEMI pentru a reduce în continuare mortalitatea și complicațiile majore ale insuficienței cardiace congestive și șocului cardiogen. Această structură este acum din ce în ce mai aplicată tuturor ACS. Ratele de mortalitate în spital din Studiul Worcester au scăzut între 1994 și 2006 de la 10,4% la 6,3% pentru toate IM, 11,5% la 8,0% pentru STEMI și 7,1% la 5,2% pentru NSTEMI, pentru un odds ratio de 23%, respectiv 22% < *24%* 0,0001). [13] În registrul internațional GRACE, decesele spitalicești ajustate în funcție de risc au scăzut cu 18% pentru STEMI și 0,7% pentru STEMI între 1999 și 2006, ceea ce ar putea fi imputat pentru o mai mare aderare la ghidurile de practică și o utilizare mai adecvată a terapiei de reperfuzie, a terapiilor antitrombotice și antiplachetare, a statinelor, a inhibitorilor beta-enzimei (IECA) și a inhibitorilor angiotensinelor. [6,7] Importanța aderării la ghiduri a fost subliniată în continuare de registrul NMRI, arătând o reducere cu 11% a mortalității în spital pentru STEMI și NSTEMI pentru fiecare conformitate cu 10% mai bună la ghiduri (Fig. 1-1). [12]

De notat, STEMI a devenit mai răspândit la pacienții mai tineri și NSTEMI la pacienții mai în vârstă din registrul NRMI. [13] În paralel cu această schimbare, vârsta medie a crescut de la 64,1 ani la 66,4 ani, iar proporția femeilor a crescut de la 32% la 37% în perioada de observație de 16 ani. Au fost mai puțini pacienți care au raportat angină pectorală anterioară, antecedente de IM și antecedente familiale de CAD, dar mai mulți pacienți cu hipertensiune arterială, dislipidemie, fumat curent, insuficiență cardiacă și revascularizare anterioară, accident vascular cerebral și diabet. Ultimele trei au fost mai răspândite în NSTEMI. Aceleași schimbări ale profilului factorilor de risc au fost observate și la pacienții înrolați în studiile clinice. Descoperiri similare au fost prezente și într-un registru de 56 de cenți din Franța, conceput pentru a testa validitatea noii definiții universale a MI. [14] Au fost înrolați un total de 2151 de pacienți consecutivi. Pacienții cu STEMI au fost tratați mai des cu o procedură de revascularizare decât omologii lor NSTEMI (PCI: 74% vs. 57%; $P< 0,05$) și au primit terapii de prevenție secundară mai agresive la externare, ceea ce nu a fost susținut de severitatea bolii . Ratele de reinterne la 1 an au fost de 38% pentru STEMI și 41% pentru NSTEMI, iar 16% în fiecare grup au fost revascularizate . Mortalitatea în spital a fost similară (4,6% și 4,%), iar mortalitatea la 1 an a fost de 9,0% în STEMI și 11,6% în NSTEMI. Corelațiile independente ale mortalității în spital au fost dislipidemia netratată, vârsta înaintată, diabetul și tensiunea arterială scăzută și cei mai puternici predictori ai unui an.



Quartile de aderență a ghidurilor compozite pentru spitale

□ NSTEMI □ NSTEACS

FIGURA 1-1 Regruparea datelor de la 350 de spitale care arată ratele de mortalitate în spital ajustate regrupate pe quartile ale unui indice de aderență la ghiduri. Datele în *verde* se aplică pentru NSTEMI și cu *roșu* pentru toate ratele NSTEMI pentru pacienții generali cu NSTE ACS pentru creșterea quartilei. Toate rezultatele au fost ajustate pentru vârstă, sex, rasă, indicele de masă corporală, starea de asigurare a pacientului, electrocardiograf de admitere (depresie ST, supradenivelare tranzitorie a ST), starea markerului cardiac de admitere, prezentând semne de insuficiență cardiacă, frecvență cardiacă inițială și tensiune arterială sistolică, antecedente de hipertensiune arterială, diabet zaharat, hipercolesterolemie, insuficiență renală, infarct miocardic anterior, intervenție anterioară infarct coronarian percutan, intervenție prealabilă insuficiență cardiacă congestivă anterioară, accident vascular cerebral anterior, fumător actual/recent și antecedente familiale de boală coronariană. Se poate concluziona că mortalitatea în spital este redusă cu aproximativ 11% pentru fiecare quartilă o mai bună aderență la ghiduri. *(De la Peterson ED, Roe MTR, Mulgund J, et al: Asocierea între performanța spitalului și rezultatele în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute. JAMA 2006:295:1912-1920.)*

mortalitatea au fost insuficiența cardiacă și vârsta. Predictorii au fost aceiași pentru STEMI și NSTEMI.

În mod clar, noile profiluri ale factorilor de risc ale ACS devin noile provocări. Ele sunt foarte asemănătoare în STEMI și NSTEMI, dar mai extinse în NSTEMI, rezultând mai multe comorbidități.

VIITORUL

Transpunerea cunoștințelor în practica clinică a devenit o prioritate. Într-adevăr, decalajul mare care a existat nu cu mult timp în urmă între ghidurile de practică și practica efectivă sa redus considerabil datorită eforturilor educaționale la diferite niveluri și actualizărilor în timp util ale recomandărilor. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), ACC și alte organizații au implementat structuri pentru monitorizarea practicii și aderarea la ghiduri în diferite regiuni, spitale și practici medicale, oferind o bază pentru eventuale intervenții (vezi capitolele 4 și 5).

Unele dintre nevoile clinice stringente în SCA sunt dezvoltarea unor scheme mai bune de diagnostic și stratificare a riscului și pentru o terapie individualizată. Deoarece SCA cu risc ridicat este acum recunoscută ca o manifestare acută a aterotrombozei care obligă spitalizarea și tratamentul cu strategie de management agresiv, impactul prognostic negativ al bolii în următoarele luni și ani trebuie abordat mai bine. Cu toate acestea, schemele noastre de stratificare a riscului încă se concentrează în principal pe markerii ischemiei miocardice cu ECG cu 12 derivații și troponine cardiace ajutate de ecocardiografie 2-D, imagistică cu radionuclizi și teste provocatoare pentru ischemie. A venit timpul pentru o perspectivă extinsă și o

abordare mai holistică a managementului pacienților, care să includă noi biomarkeri, noi tehnologii și terapii inovatoare. Scopul acestei secțiuni este de a prezenta o perspectivă asupra câtiva biomarkeri emergenti din constituenții sângelui, inclusiv faza lichidă și celulele circulante, precum și genomul și proteomul. Nu sunt acoperite noile tehnologii de imagistică nelimitate care pot fi cuplate cu diferiți markeri biologici, inclusiv cei derivați din nanotehnologie.

Biomarkeri de sânge

Există numeroase oportunități de identificare a mecanismelor ACS; totuși, există o nevoie de a recunoaște printre aceste mecanisme cele care sunt predominante la pacienții individuali și care pot deveni ținte de tratament. Un panou de markeri permite monitorizarea disfuncției și perturbărilor endoteliale , activarea funcției trombocitelor și a cascadei de coagulare, inflamația și reacțiile imune și autoimune , necroza celulară și multe altele. Presupunând că devin disponibile tehnologii de mare capacitate și accesibile, analizele în masă ar putea fi efectuate pe băncile mari de ser, plasmă și material genetic congelat acumulate din studiile clinice și registre.

Această subsecțiune se limitează la discuția despre câtiva markeri de sânge promițători, factorul natriuretic cerebral de tip B (BNP și NT-proBNP), proteina C reactivă (CRP), mieloperoxidaza (MPO) și fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) asociată lipoproteinei, care ar putea ajuta la identificarea pacienților cu risc.

BNP și NT-proBNP. *Acești* neurohormoni cardiaci sunt eliberați prin întinderea ventriculară. Precursorul pro-BNP este scindat enzimatic în pro-BNP N-terminal și apoi în BNP. Acești markeri s-au dovedit mai întâi utili pentru diagnosticul și evaluarea insuficienței cardiace. Ulterior, numeroase studii prospective și analize ale bazelor de date mari au documentat valoarea lor prognostică puternică pentru a prezice mortalitatea la pacienții cu CAD stabilă și instabilă, independent de predictorii convenționali. Evaluarea BNP sau NT-proBNP este o recomandare de clasa 1B în ESC (vezi capitolul 33) și o recomandare de clasa 2B în ghidurile ACC/AHA (vezi capitolul 34) ca instrument de completare a evaluării riscului global la pacienții cu suspiciune de SCA. În studiul GUSTO, ratele mortalității pe 1 an într-o cohortă mare de pacienți cu SCA au fost de 1,8%, 3,9%, 7,7% și 19,2%, cu quartile în creștere ale NT-proBNP (P< 0,001); această valoare predictivă a fost independentă de semnele clinice și de laborator ale disfuncției ventriculare stângi. [16]

Această proprietate unică a BNP și NT-proBNP de a prezice mortalitatea a fost reprodusă în multe studii. Peptidele natriuretice ale creierului ajută, de asemenea, la discriminarea celor 2% până la 4% dintre pacienții cu SCA suspectați care vor dezvolta un rezultat ischemic în ciuda unui ECG normal și a valorilor normale ale troponinei cardiace. Astfel, NT-proBNP a fost măsurat la internarea în spital în două registre independente, unul din Germania compus din 1131 de pacienți cu SCA, celălalt din Argentina care a inclus 1483 de pacienți cu dureri toracice. Acesta din urmă a servit ca o cohortă de derivare, iar primul ca cohortă de validare. Printre cei 1178 de pacienți cu troponină T (TnT) negativă, analiza curbei caracteristicilor de operare receptor a dat o valoare limită optimă de 474 pg/mL pentru a discrimina pacienții cu risc mai mare. Valorile mai mari au fost asociate cu un risc mai mare de deces în cele două registre cu hazard ratio (HR) ajustat de 9,56 (interval de încredere 95% [IC] 2,42 până la 37,7, P = 0,001) și respectiv 5,02 (IC 2,04 până la 12,33, P < 0,001). [17]

Markeri de inflamație și CRP. Niciunul dintre numeroșii markeri de inflamație studiați până în prezent în SCA nu a putut fi validat ca țintă terapeutică (vezi capitolul 25). Deși un marker nespecific, CRP s-a dovedit util pentru a prezice un rezultat advers. De asemenea, sa sugerat că markerul ar putea contribui la procesul bolii, dar datele în această direcție rămân controversate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin CRP este de 19 ore, astfel **încât** nivelurile sanguine sunt determinate în principal de rata de producție. Nivelurile sunt foarte ridicate în bolile inflamatorii și infecțioase. Ele sunt, de asemenea, mari în STEMI, crescând în decurs de 6 până la 12 ore de la debutul durerii pentru a atinge vârful în 48 de ore. Niveluri crescute pot fi găsite la internare în NSTEMI, când a fost precedată de angină instabilă, ceea ce sugerează că procesul 1 a bolii a fost în desfășurare. [18] Nivelurile crescute în timpul fazei acute se corelează în general cu creșterea maximă a CK-MB, proteinele complementului activate și fracția de ejecție mai mică. [19]

Creșterea precoce sau creșterea persistentă dincolo de faza acută care durează câteva zile este găsită la 40% până la 50% dintre pacienți și este predictivă pentru o rată mai mare de evenimente cardiace, inclusiv deces, IM sau ischemie recurentă la 12 luni și deces la 3 ani. [20] În studiul CAPTURE, moartea precoce sau infarct miocardic recurent la 72 de ore au fost prezise de nivelurile de troponine, dar nu de cele ale CRP; prin contrast, nivelurile CRP mai mari de 10 mg/L au prezis evenimente tardive la 6 luni (18,9% față de 9,5%), independent de nivelurile tropo nin. [21]

Studiul PROVE-IT TIMI 22 a randomizat 3745 de pacienți în decurs de 1 lună după un SCA la doze mari de atorvastatină sau doze moderate de pravastatină. [22] Pacienții cu lipoproteină cu densitate scăzută (LDL) care au atins niveluri de colesterol mai mici de 70 mg/dlL (1,8 mmol/L) au avut o rată redusă de infarct miocardic recurent sau deces coronarian în timpul urmăririi de 2 ani decât cei care nu au atins-o (2,7 vs. 4,0 evenimente/100 pacienți care au realizat CRP) la fel de bine de 2 ani . niveluri mai mici de 2 mg/L (2,8 vs. 3,9 evenimente/100 persoană-ani; P = 0,006). Cea mai scăzută rată a evenimentelor recurente (1,9/100 persoană-ani) a fost atinsă la pacienții cu niveluri de colesterol LDL mai mici de 70 mg/dL și niveluri de CRP mai mici de 1 mg/L. Aceste rezultate la pacienții post SCA sunt convingătoare, deoarece sunt foarte asemănătoare cu cele găsite recent în studiul prospectiv JUPITER care a evaluat rosuvastatina versus placebo în prevenția primară în rândul persoanelor cu niveluri LDL-colesterol mai mici de 130 mg/dL (3,4 mmol/L), dar cu niveluri CRP mai mari de 2,0 mg/L. [23]

Alți markeri pot prezice, de asemenea, prognosticul, în special interleukina-6, care promovează formarea CRP de către ficat. Un compus de markeri poate oferi uneori informații suplimentare, deoarece există o redundanță între diferitele căi de inflamație. Un marker poate adăuga valoare aditivă, iar greutatea diferiților markeri variază de la un pacient la altul. Figura 1-2 ilustrează un exemplu de utilitate a mai multor markeri. [24]

Mieloperoxidaza. MPO este o proteină lizozomală prezentă în mod abundent în neutrofile. Produce acid hipocloros din peroxid de hidrogen (H_2O_2) pentru a distruge bacteriile. Deficiența de MPO - predispune la deficiența imunitară. Anticorpii împotriva MPO au fost implicați în diferite tipuri de vasculită. Într-un studiu pe 604 pacienți secvențiali care s-au prezentat la departamentul de urgență cu durere toracică, nivelurile plasmatice inițiale de MPO au prezis riscul de IM, nevoia de revascularizare sau deces în decurs de 30 de zile și 6 luni după prezentare (P < 0,001), chiar și la pacienții fără dovezi de necroză miocardică definită prin valori negative ale TnT. [25] Sa sugerat că o singură măsurare inițială a MPO plasmatică ar putea prezice în mod independent riscul de evenimente adverse majore în următoarele 6 luni, independent de prezența necrozei miocardice . Într-un studiu franco-canadian, alela A a genei MPO a fost mai puțin frecventă la pacienții cu CAD; cota de șanse pentru a avea CAD documentată cu genotipul AA a fost de 0,138 (IC 95%, 0,040 la 0,474), iar cu genotipul AG a fost de 0,639 (IC 95%, 0,436 la 0,937) comparativ cu genotipul GG. [26] Mieloperoxidaza este un marker interesant care necesită studii suplimentare de validare.

Fosfolipaza A2 asociată lipoproteinei. Interesul pentru Lp-PLA2 a fost reînnoit prin observații privind rolul său în leziunile vinovate și prin disponibilitatea substanțelor active orale.

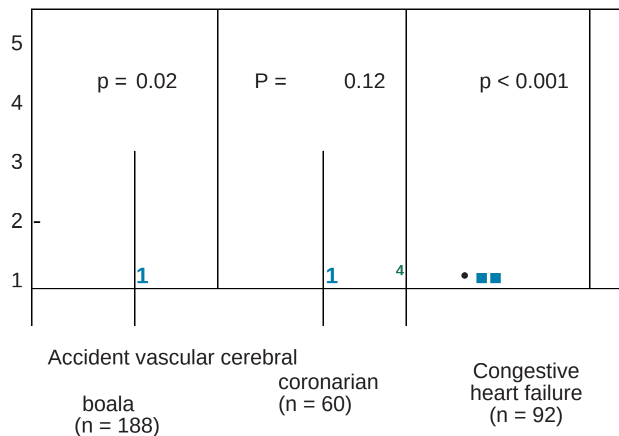


FIGURA 1-2 Rezultate dintr-o cohortă de 2225 de participanți cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani, fără BCV inițial, înrolați în studiul Sănătate, îmbătrânire și compoziție corporală. Sunt prezentate riscul relativ al unei incidente de boală coronariană, accident vascular cerebral și evenimente de insuficiență cardiacă congestivă detectate în timpul unei urmăriri medii de 3,6 ani prin numărul de markeri inflamatori (IL-6, CRP și TNF- a) din tertilele cele mai înalte (ajustate pentru vârstă, sex, rasă, fumat, diabet, hipertensiune arterială, boli cronice și colesterol HDL obstructiv, colesterol obstructiv, masa corporală). nivelurile de creatinina si albumina). Simbolurile indică RR; liniile indică 95% CI. *Negrul* reprezintă grupul de referință fără marcaj ridicat; *albastrul* este un marker în cel mai înalt tertil, *roșu* este doi markeri și *verde* trei markeri. Deși ilustrează importanța inflamației în boală, datele ilustrează complexitatea mecanismelor implicate și necesitatea unor abordări multiple pentru evaluare și necesitate. *(De la Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, et al; Markeri inflamatori și debutul evenimentelor cardiovasculare; Rezultatele studiului Health ABC. Circulation 2003;108:2317-2322.)*

inhibitori care sunt acum testați în studii clinice mari. Lp-PLA2 este produsă de celulele inflamatorii activate (de exemplu, macrofage derivate din monocite, celule T, mastocite), transportate în circulație legate de lipoproteina B pe lipoproteine cu densitate scăzută și livrate în această formă monocite și macrofage din segmentele predispuse la leziuni ale peretelui arterial. Oxidarea ulterioară a LDL duce la formarea de fosfolipide trunchiate care pot fi hidrolizate de Lp-PLA2. Procesul generează doi mediatori lipidici bioactivi, lizofosfatidilcolină (lysoPC) și acizi grași neesterificati oxidați (NEFA), care promovează așezarea celulelor inflamatorii în leziuni active și acumularea locală de mediatori inflamatori care cresc și mai mult expresia Lp-PLA2 (Fig. 1-3). [27] Acești mediatori sunt citotoxici pentru macrofage, facilitând apoptoza acestora și formarea unui nucleu necrotic în plăci. O histopatologică și imunolocalizare la 25 de pacienți cu moarte coronariană subită a prezentat colorare Lp-PLA2 absentă sau minimă în plăcile timpurii, dar supraexpresie în ateroroame cu capac subțire și plăci rupte în miezurile necrotice și macrofagele din jur și în celulele apoptotice din regiunile cu densitate mare de macrofage. [28]

Studiile epidemiologice privind prevenția primară și secundară au raportat asocieri pozitive între masa circulantă și nivelurile de activitate ale Lp-PLA2 și riscul de boli cardiovasculare (Fig. 1-4). [29] O meta-analiză sistematică mai amplă a datelor de la aproximativ 15.000 de participanți individuali din toate studiile observaționale relevante este în curs de desfășurare de către Lp-PLA2 Studies Collaboration și va fi publicată în curând. [30]

În schimb, măsurile activității Lp-PLA2 obținute la admiterea pentru un ACS în studiul PROVE-IT nu au avut

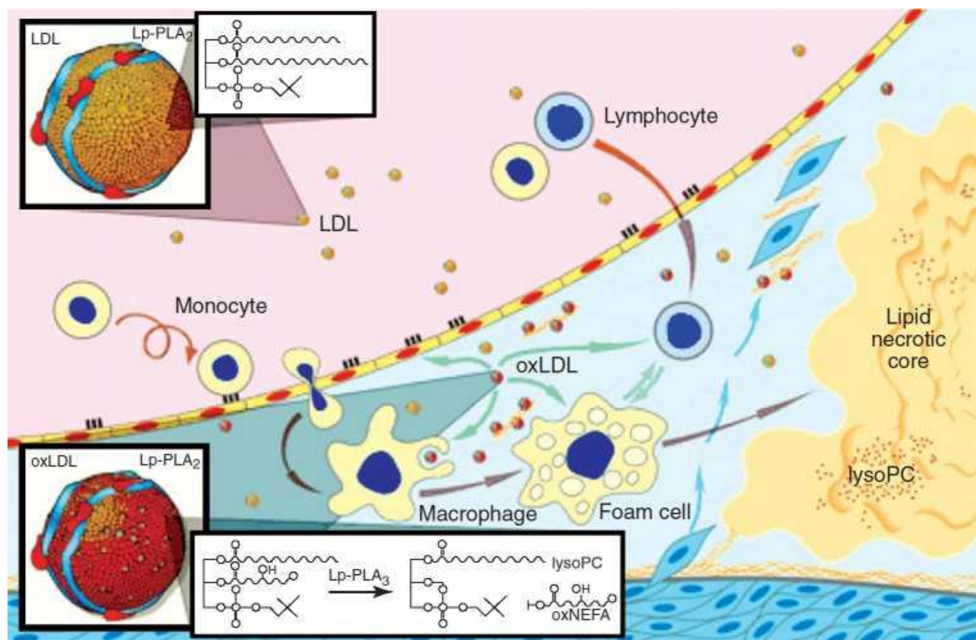


FIGURA 1-3 Reprezentare schematică a mecanismului proaterogen propus al Lp-PLA2 în peretele vasului. Lp-PLA2 se leagă de apo B pe LDL, purtătorul său principal, care furnizează Lp-PLA2 segmentelor predispuse la leziuni ale peretelui arterial. Oxidarea ulterioară a LDL duce la formarea fosfolipidelor trunchiate în poziția sn-2, care este susceptibilă la hidroliză enzimatică de către Lp-PLA2. Acest lucru are ca rezultat generarea a doi mediatori lipidici bioactivi, lysoPC și NEFA oxidați (oxNEFA), care se propune să joace un rol important în așezarea celulelor inflamatorii în zonele predispuse la leziuni și creșteri locale ale mediatorilor inflamatori. Afluxul de celule inflamatorii care exprimă Lp-PLA2 crește concentrația acestuia în peretele vasului. Mediatorii lipidici bioactivi generați de Lp-PLA2 sunt, de asemenea, citotoxici pentru macrofage, ceea ce poate facilita formarea unui nucleu lipidic necrotic în leziunile aterosclerotice avansate. *(De la Zalewski A, Macphee C; Rolul fosfolipazei A2 asociate lipoproteinei în ateroscleroză: biologie, epidemiologie și posibilă țintă terapeutică. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:923-931.)*

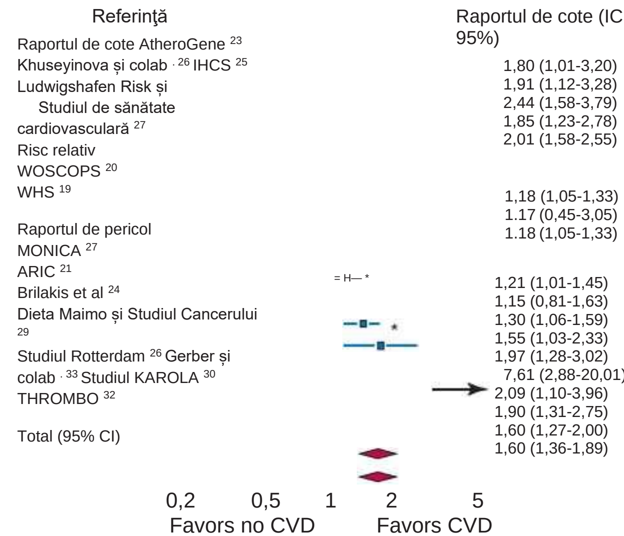


FIGURA 1-4 Meta-analiză cu efecte aleatorii a rezultatelor ajustate. Cele 14 studii au raportat un model ajustat pentru potențiali factori de confuzie. Aici sunt prezentate rezultatele pentru fiecare studiu grupate după măsura de asociere utilizată în raportul original. Raportul general de cote de 1,60 este afișat ca un *diamant roșu,* cu lățimea reprezentând CI de 95%. Asteriscul indică studii cu o limită de 1 abatere standard (SD) *;* toate celelalte au folosit cuantile extreme. ARIC, Riscul de ateroscleroză în comunități; BCV, boli cardiovasculare; IHCS, Intermountain Heart Collaborative Study; MONICA, Monitorizarea tendințelor și determinanților în bolile cardiovasculare; THROMBO, Factori trombogenici și evenimente coronariene recurente; WBC, număr de celule albe din sânge; WHS, Studiul privind sănătatea femeilor; WOSCOPS, Studiul de prevenire a coronarienilor în vestul Scoției. *(De la Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al; Asocierea dintre fosfolipaza A2 asociată lipoproteinelor și bolile cardiovasculare; O revizuire sistematică. Mayo Clin Proc 2007;82;159-165.)*

valori de prognostic pentru apariția decesului, IM recurent, revascularizare sau accident vascular cerebral la 24 de luni. Când a fost obținută după 30 de zile în aceeași populație, activitatea Lp-PLA2, totuși, a fost un predictor puternic al acestor evenimente, independent de factorii de risc cardiac, LDL și nivelurile CRP. [31] Lipsa valorii predictive a nivelurilor de admitere poate fi explicată prin scăderea în faza acută a nivelurilor sanguine de LDL colesterol , și deci a capacității de transport Lp-PLA2. În total, aceste observații sugerează că măsurarea Lp-PLA2 nu este utilă în timpul fazei acute, spre deosebire de markerii cardiaci, dar, atunci când este făcută mai târziu, este predictivă pentru inflamația în interiorul plăcii și, ulterior, riscul ridicat de un eveniment ischemic recurent.

Astfel, inhibarea Lp-PLA2 la porcii diabetici și hipercolesterolemici cu ateroscleroză coronariană avansată inhibă activitatea plasmatică și a leziunii Lp-PLA2 și conținutul de lisoPC pentru a scădea miezul necrotic din placă, promovând în același timp expresia unei gene antiinflamatorii asociate cu funcționarea macrofagelor și a limfocitelor T. [32] Omologul uman poate fi găsit într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, folosind imagistica bazată pe ultrasunete intravasculare (IVUS), care a sugerat un beneficiu al darapladibului, un inhibitor activ pe cale orală. [33] Medicamentul, sau placebo, a fost administrat timp de 1 an la 330 de pacienți cu CAD documentat angiografic. La 12 luni de urmărire, nu au existat diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește nivelurile de colesterol LDL, dar a existat o scădere semnificativă cu 59% a activității Lp-PLA2 cu darapladib. Nu au putut fi detectate efecte asupra punctelor finale primare ale deformabilității plăcii măsurate prin palpografia IVUS și nivelurile plasmatice ale CRP. Lp-PLA2, totuși, a inhibat cu 50% volumul miezului necrotic (-0,514 mm ^{3} vs. + 4,518 mm ^{3} cu placebo), rezultând o semnificație de 5,032 mm ^{3} *(P* = 0,01). Aceste modificări de compoziție intraplacă au apărut fără o diferență semnificativă de tratament în volumul total de aterom.

Cercetare bazată pe gene

S-au făcut progrese impresionante în înțelegerea noastră a genomului și a proteomului, dar sunt necesare multe cercetări suplimentare pentru traducerea clinică pe scară largă a cunoștințelor noastre. Cel mai promițător pentru viitor este o înțelegere aprofundată a informațiilor clinice furnizate de genom, proteom, transcriptom și metabolom și integrarea tuturor acestor științe.

Genomul conține toate informațiile ereditare codificate în ADN-ul uman, atât în gene, cât și în secvențe necodificatoare organizate în cromozomi care eliberează codurile genetice care urmează să fie transcrise. Acestea sunt transportate de ARN-ul mesager (ARNm) la ribozom unde sunt sintetizate noi proteine. Setul de molecule de ARN, sau transcripte, produse într-o celulă sau într-o populație de celule este denumit transcriptom; reflectă genele exprimate în mod activ la un moment dat sub influența condițiilor mediului extern . Proteomul este întregul set de proteine exprimate de un genom, celulă, țesut sau organism la un moment dat în condiții definite. Sângele circulant este deosebit de bogat în cele menționate mai sus, deoarece se află într-un schimb dinamic constant cu diferitele țesuturi și organe și poate fi sursa a nenumărate informații despre sănătate și boală. Metabolomul reprezintă amprentele chimice unice pe care procesele celulare specifice le lasă în urmă, reprezentând o colecție de toate produsele finale și metaboliții expresiei genelor.

Celulele sanguine circulante includ celule roșii și albe și plăci . Hemoleucograma simplă face parte din analiza de rutină a sângelui și este deja informativă despre o varietate de stări patologice. Tiparea celulară este necesară pentru transfuzii de sânge și transplant de organe , precum și pentru terapia celulară. Noile mijloace și tehnologii de investigație sunt în continuă dezvoltare. Cea mai promițătoare pentru viitorul apropiat este caracterizarea plutelor lipidice membranare (Fig. 1-5) [32] și a microparticulelor circulante (Fig. 1-6).

Rafturile lipidice sunt microdomenii îmbogățite cu glicosfingolipide și colesterol, care se găsesc în membranele celulare care conțin molecule de semnalizare, cum ar fi proteinele G heterotrimerice și numeroase tipuri de receptori, în special receptorii cuplați cu proteinele G (GPCR), cunoscuți și sub denumirea de șapte transmembrană.

receptori de domeniu. [33] GPCR-urile constituie o familie mare și diversă de proteine care simt moleculele în afara celulei și activează căile de transducție a semnalului în interiorul celulei și, în cele din urmă, răspunsurile celulare. Ele sunt printre cele mai mari și mai diverse familii de proteine din genomul mamiferelor. Plutele lipidice sunt sensibile la stimularea liganzilor și la starea lor de activare sau dimerizare și permit gruparea și împărțirea lor în și în afara plutelor. Astfel, s-a demonstrat că receptorii P2Y12 cuplați cu proteina G purinergică (P2Y12) se asociază în mod preferențial ca complexe oligomerice funcționale în microdomenii de la suprafața celulei și că metabolitul activ al clopidogrelului face legătura cu P2Y12, ducând la disocierea oligomerilor în receptorii dimerici, care și-au împartit apoi biabilitatea receptorilor. liganzi endog enosi. [34]

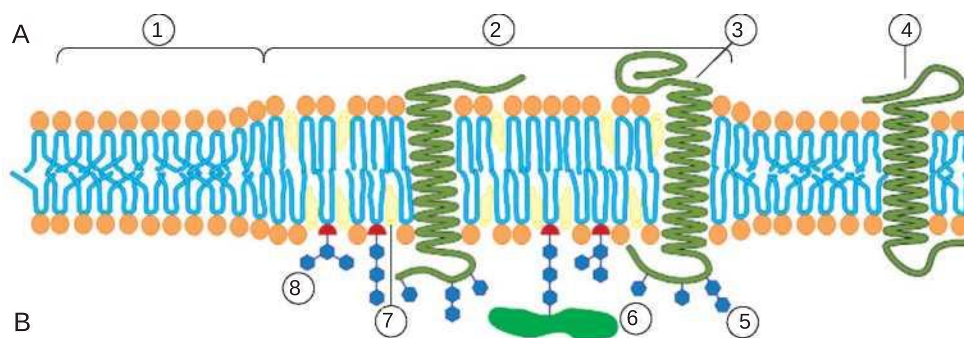


FIGURE 1-5 Schematic representation of lipid raft structures in a plasma membrane. The dynamic clustering of sphingolipids and cholesterol form a specialized part of the membrane known as lipid rafts, which float within the fluid bilayer. They constitute distinct signaling platforms dependent on lipid raft subtype and composition. They serve as platforms for the attachment of proteins when membranes are moved around inside the cell and during signal transduction. Lipid rafts can merge, favoring interactions among constituent proteins. **A,** Intracellular space or cytosol. **B,** Extracellular space or vesicle or Golgi apparatus lumen. 1, Nonraft membrane. 2, Lipid raft. 3, Lipid raft-associated transmembrane protein. 4, Nonraft membrane protein. 5, Glycosylation modifications (on glycoproteins and glycolipids). 6, GPI-anchored protein. 7, Cholesterol. 8, Glycolipid. *(From FijałkowskiAJ: Lipid raft organisation scheme, 2006. Available at http://en.wikipedia.org/wiki/File:Lipid_raft_organisation_scheme.svg).*

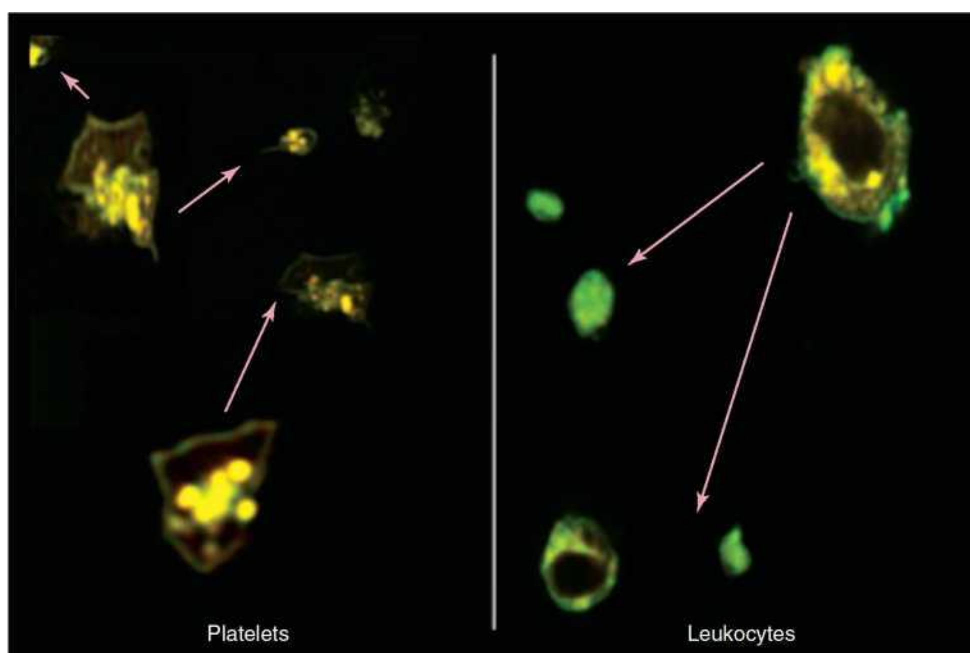


FIGURE 1-6 The arrows point to circulating microparticles identified by fluorescence microscopy in the atmosphere of platelets (*left*) and a leukocyte *(right).* These MPs are generated when cells are activated or apoptotic. They can disseminated systematically and carry the potential to exchange at a distance with other cells via homotypic and heterotypic interactions. Thus, these microparticles can be prothrombotic or proinflammatory.

Microparticulele (MP) au un diametru de 50 până la 100 nm și sunt aruncate în atmosfera celulelor activate sau apoptotice, în principal trombocite, leucocite, celule endoteliale și celule musculare netede (vezi Fig. 1-6). Ele conțin o mică parte a membranei plasmatice care înconjoară o cantitate mică de citosol. MP-urile pot fi prelevate în sânge și caracterizate în ceea ce privește celula de origine prin antigenele membranare și activitatea prin efectorii lor bioactivi. Sunt indicatori ai disfuncției celulare și ai unei stări trombotice și inflamatorii. În plus, acești MP sunt diseminați sistematic prin interacțiuni celulare homotipice și heterotipice cu potențialul de a duce procesul bolii la distanță la alte țesuturi sau organe. Astfel, MP-urile derivate din monocite transportă factorul de țesut și pot declanșa formarea de trombus intravascular, iar MP-urile derivate din trombocite sunt trombotice prin expunerea suprafeței membranei fosfatidilserinei, ceea ce facilitează asamblarea factorilor de coagulare.

Redefinirea riscului și a terapiei

De interes academic sunt rezultatele unui studiu de cohortă epidemiologic de la Malmo, Suedia, [35.] care au înrolat 5067 de participanți (vârsta medie, 58 ani; 60% femei), fără boală cardio-vasculară la intrare, între 1991 și 1994 și a urmat până în 2006 (Tabelul 1-1). Scopul a fost de a identifica markeri care ar putea ajuta la prezicerea unui prim eveniment cardiovascular dincolo de predictorii convenționali. În modelele cu eliminare inversă, cei mai puternici markeri predictori pentru un prim eveniment CV au fost CRP, cistatina C și NT-pro-BNP și, pentru un prim eveniment coronar, cistatina C și NT-pro-BNP. O provocare actuală importantă este adaptarea stratificării riscului și a tratamentului la modelele evolutive ale factorilor de risc, care sunt în mare parte metabolici. În timp ce markerii clasici s-au concentrat pe markerii necrozei celulare pentru stratificarea timpurie a riscului și titrarea tratamentului , noile măsuri de stratificare a riscului includ, de asemenea, caracteristicile și comorbiditățile pacientului, în principal diabetul, sindromul metabolic și boala cronică de rinichi pentru a extinde predicția riscului în continuare.

Diabet

Aproximativ 20% până la 30% dintre pacienții internați în prezent pentru SCA suferă de diabet zaharat (DZ), un factor de risc major și un

TABELUL 1-1 **Biomarkeri noi și convenționali pentru predicția unui prim eveniment cardiovascular**

Biomarker	Raportul de pericol	*P*
Primele evenimente cardiovasculare		
CRP	1.19	.002
Cistatina C	1.13	.006
MR-pro-ADM	1.12	.04
MR-pro-ANP	1.12	.04
NT-pro-BNP	1.22	< .001
Primele evenimente coronariene		
Cistatina C	1.15	.006
MR-pro-ADM	1.21	.002
NT-pro-BNP	1.28	< .001

Datele dintr-o analiză prospectivă de cohortă bazată pe biomarkeri au arătat că sunt predictive pentru primele evenimente CV (*N* = 4483 [364 evenimente]) și primele evenimente coronariene (*N* = 4600 [216 evenimente]). Acestea au fost ajustate în funcție de vârstă, sex, tratament antihipertensiv, tensiune arterială sistolică și diastolică, indice de masă corporală, diabet, niveluri de colesterol LDL și HDL și fumatul curent.

MR-pro-ADM, proadrenomedulină mijlocregională; MR-pro-ANP, peptidă natriuretică atrială midregională.

Date de la Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P și colab: Biomarkeri noi și convenționali pentru predicția evenimentelor cardiovasculare incidente în comunitate. JAMA 2009;302:49-57.

predictor important al prognosticului afectat în STEMI și NSTEMI. Într-o analiză combinată a studiilor GUSTO-I, GUSTO-III și GUSTO-V, pacienții diabetici cu STEMI în comparație cu pacienții nediabetici au avut un risc mai mare de mortalitate în spital (9,5% vs. 5,5%; *P* < 0,001) și mortalitate la 30 de zile (10,4% vs. 6,0%; *P*). [36] În Registrul OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), care a implicat pacienți cu UA-NSTEMI, diabetul a fost un predictor independent al mortalității la 2 ani (18% față de 10% la nondiabetici; risc relativ [RR], 1,57; 95% CI, 1,38 până la 1,801; *P* < 1,801) · Într-o analiză retrospectivă a unei cohorte prospective de 2499 de pacienți consecutivi internați în 11 spitale britanice pentru SCA confirmat, mortalitatea de toate cauzele în timpul unei urmăriri mediane de 2 ani a fost cu 45% mai mare la diabetici. Cu toate acestea, există o oarecare eterogenitate în prognosticul diabeticilor din cohortă. Fără antecedente de BCV, ratele mortalității au fost similare cu și fără DZ (18,8% și 19,7%, respectiv); cu antecedente de BCV, mortalitatea a fost mai mare la diabetici (46,7% și 33,2%; *P* < 0,001), iar nivelurile de troponina I au fost mai mari (*P* < 0,001). [38]

În mod clar, pacienții diabetici cu SCA vor beneficia de o strategie de management mai agresivă, care combină medicamente și intervenții. O meta-analiză a șase studii randomizate cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, care au implicat 658 de pacienți diabetici cu UA-NSTEMI, a arătat o reducere semnificativă a mortalității la 30 de zile cu inhibarea GP IIb/IIIa (de la 6,2% la 4,6%; OR, 0,74; 95,2%; *IC* 95,0%, = 0,95 %; În această analiză, interacțiunea dintre inhibarea trombocitelor GP IIb/IIIa și starea diabetică a fost semnificativă statistic (*P* = 0,036). [39] Studiul TRITON a comparat prasugrel cu clopidogrel la 13608 de pacienți randomizati eligibili pentru PCI cu STEMI, angină instabilă sau NSTEMI, dintre care 3146 erau diabetici. [40] Moartea cardiovasculară sau infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral au apărut la 9,9% dintre cei 10.462 de pacienți fără diabet, la 13,4% dintre cei 2370 de diabetici fără insulină și la 18,3% dintre cei 776 de diabetici tratați cu insulină (*P* pentru tendință < 0,0001). Beneficiul a fost mai mare cu prasugrel decât cu clopidogrel la acești pacienți (12,2% vs. 17,0%; hazard ratio [HR], 0,70; 95% CI, 0,58 până la 0,85; *P* < 0,001) decât în rândul celor 10.462 de pacienți fără diabet (9,2% vs. 10,6%; 6HR, 90%; 0,76 până la 0,98; *P* = 0,02). HR ajustat pentru prasugrel versus clopidogrel a fost 0,74 pentru diabetici care nu iau insulină și 0,63 pentru diabetici cu insulină (*P* = 0,009 pentru ambele subgrupe). Această protecție cu prasugrel a fost obținută fără risc de sângerare în exces, ilustrând faptul că atunci când este utilizat în mod corespunzător în stările trombotice, beneficiul terapiei antiplachetare și anticoagulante depășește de obicei cu mult riscul de sângerare.

Deși niciun studiu randomizat nu a comparat în mod oficial o strategie invazivă timpurie versus cea conservatoare la pacienții diabetici cu NSTEMI, analizele de subgrup ale studiilor randomizate la scară largă au sugerat un impact pozitiv puternic al strategiei invazive precoce. În studiul FRISC II, 2457 de pacienți cu UA-NSTEMI au fost randomizați la o strategie invazivă sau conservatoare; o reducere semnificativă de 22% a decesului sau a IM la 6 luni a fost observată cu strategia invazivă. Reducerea riscului relativ (RRR) a fost aceeași la pacienții nediabetici și diabetici, dar câștigul absolut a fost mai mare la pacienții diabetici (6,2% față de 2,3%) din cauza ratelor mai mari de evenimente în acest grup. La 1 an, pacienții diabetici supuși terapiei invazive precoce au avut o reducere a riscului cu 38% a ratelor de deces (7,7% față de 12,5%, nesemnificativ). [41] Studiul TACTICS a aplicat o strategie invazivă în 48 de ore de la internare și a raportat o reducere semnificativă cu 22% a riscului relativ de deces, IM sau reinterne pentru SCA la 6 luni, comparativ cu strategia conservatoare timpurie pentru 2220 de pacienți, toți fiind tratați cu aspirină, clopidogrel și tirofiban, inhibitor al receptorilor GP IIb/IIIa. Pacienții diabetici (*N* = 6458) au obținut un beneficiu mai mare decât cei nediabetici dintr-o strategie invazivă timpurie, atât în ceea ce privește reducerea absolută (7,6% față de 1,8%), cât și relativă a evenimentelor la 6 luni (27% față de 13%). [42] Reducerea ratelor de deces sau IM la un an a fost mai importantă la pacienții cu diabet (*N* = 299)

 în ceea ce privește RRR (39%) și reducerea riscului absolut (ARR; 9,3) în comparație cu non-diabetici (RRR, 28%; ARR, 3,1%).

Sindromul metabolic

Factorii de risc și patofiziologia sindromului metabolic 1 și diabetului de tip 2 au multe asemănări. Inutil să spun că cel mai important factor cauzal este aportul caloric excesiv, care nu se potrivește cu factorii metabolici. Aceasta se traduce prin obezitate centrală, colesterol HDL scăzut , sensibilitate tisulară redusă la insulină și hiperinsulinemie compensatorie și, ca urmare, hipertensiune arterială, niveluri ridicate de trigliceride postprandiale, colesterol HDL redus, o stare inflamatorie subclinica și o stare pretrombotică. [43]

Starea proinflamatoare se manifestă printr-o creștere a CRP indusă de eliberarea de citokine inflamatorii din excesul de țesut adipos. Studiile prospective la indivizi de vârstă mijlocie au observat că nivelurile crescute ale CRP serice pot prezice dezvoltarea sindromului metabolic.

Starea protrombotică include disfuncția endotelială, hipercoagulabilitatea, hipofibrinoliza și activarea trombocitelor. Se caracterizează prin creșterea inhibitorului de activator al plasminogenului de tip 1 (PAI-1) și fibrinogen, care este, de asemenea, un reactant de fază acută, ilustrând una dintre numeroasele interacțiuni existente între inflamație și tromboză.

Tabelul 1-2 oferă noua definiție a sindromului metabolic, așa cum a fost propusă recent de Federația Internațională de Diabet (IDF), NHLBI, Federația Mondială a Inimii, Societatea Internațională de Ateroscleroză și AHA. [44] Majoritatea au fost de acord că obezitatea abdominală nu ar trebui să fie o condiție prealabilă, ci unul dintre cele cinci criterii propuse. În acest context, prezența oricăror trei din cinci factori de risc este necesară pentru diagnosticul unui sindrom metabolic. Definiția sindromului metabolic nu face un consens, pentru că americanul

TABELUL 1-2 Noua definiție a sindromului metabolic

Măsură	Puncte de tăiere categorice
Circumferința taliei ridicată *	Definiții specifice populației și țării
Trigliceride crescute (tratamentul medicamentos pentru trigliceridele crescute este indicatorul alternativ [1])	> 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
HDL-C redus (tratamentul medicamentos pentru HDL-C redus este un indicator alternativ ·)	< 40 mg/dL (1,0 mmol/L) la bărbați; < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) la femele
Tensiune arterială crescută (tratamentul medicamentos antihipertensiv la un pacient cu antecedente de hipertensiune arterială este un indicator alternativ)	Sistolic > 130 și/sau diastolic > 85 mm Hg
Glicemie crescută a jeun ·(tratamentul medicamentos al glicemiei crescute este un indicator alternativ)	> 100 mg/dL

*Se recomandă ca punctele de tăiere ale Federației Internaționale de Diabet (IDF) să fie utilizate pentru non-europeni și fie punctele de tăiere IDF, fie AHA/NHLBI utilizate pentru persoanele de origine europeană până când sunt disponibile mai multe date.

^ Cele mai frecvent utilizate medicamente pentru creșterea trigliceridelor și nivelurile reduse de HDL-C sunt fibrații și acidul nicotinic. Se poate presupune că un pacient care ia unul dintre aceste medicamente are trigliceride ridicate și niveluri scăzute de HDL-C. Acizii grași cu doze mari sau CO-3 presupun niveluri ridicate de trigliceride.

· Majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 vor avea sindrom metabolic după criteriile propuse.

De la Iberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al: Harmonizing the metabolic syndrome. O declarație interimară comună a Grupului operativ al Federației Internaționale de Diabet pentru Epidemiologie și Prevenire; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Asociația Americană a Inimii; Federația Mondială a Inimii; Societatea Internațională de Ateroscleroză; și Asociația Internațională pentru Studiul Obezității. Tiraj 2009;120:1640-1645.

Asociația de Diabet a găsit definiția unor componente ambiguă și a pus sub semnul întrebării validitatea sindromului și diferența dintre tratarea sindromului față de tratarea componentelor individuale. [45]

Incidența raportată a sindromului la pacienții cu SCA variază între 29% și 46%, prevalența fiind mai mare la subiecții sub 45 de ani. Într-un studiu controlat care a inclus 183 de bărbați cu o vârstă medie de 40,8 ± 3,5 ani, un sindrom metabolic a fost prezent la 51,5% dintre cei care au dezvoltat un SCA, comparativ cu 26,0% din 200 de control (OR, 1,93; 95% CI, 1,13 până la 3,28); valoarea predictivă din acest studiu a fost o performanță mai bună decât cea a scorului Fram ingham (OR, 0,98; 95% CI, 0,92 până la 1,05). [46] Sindromul metabolic afectează, de asemenea, negativ prognosticul după ce s-a dezvoltat un SCA. Astfel, într-un studiu pe 480 de pacienți consecutivi monitorizați pentru evaluare și management cardiovascular la 3 luni după un SCA, 5,3% dintre pacienții cu sindrom metabolic au murit în decurs de 16 luni, comparativ cu 1,4% dintre pacienții fără sindrom (*P* < 0,01), în ciuda LDL-C și controlul optim al tensiunii arteriale atins în cele două loturi. [47] În studiul privind reducerea ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului (MIRACL), [48] evenimentul final principal de deces, IM non-fatal, stop cardiac sau -ischemie miocardică instabilă recurentă a apărut după 16 săptămâni la 19% din 1161 de pacienți cu sindrom, comparativ cu 14% din 1877 de pacienți fără acesta (HR, 1,49; 95% CI, 1,24 până la 1,7090; *P*< 1,7090). În acest studiu, criteriile care au prezis cel mai bine evenimentele au fost diabetul și HDL scăzut. RRR la pacienții cărora li sa administrat 80 mg atorvastatină zilnic, comparativ cu placebo, a fost în același interval la pacienții cu sau fără sindrom metabolic.

Boală cronică de rinichi

Se presupune că mai mult de 20% dintre pacienții cu SCA au insuficiență renală cel puțin moderată (clearance-ul creatininei [CrCl], 60 ml/min) și aproape 40% au o anumită insuficiență renală (CrCl, 90 ml/min). [49] Boala cronică de rinichi (IRC) reprezintă un factor de risc important în SCA, deoarece este asociată cu tulburări în spital și cu rezultatul pe termen lung. Într-o meta-analiză a patru studii clinice mari STEMI și UA-NSTEMI care definesc CKD printr-o limită arbitrară a CrCl mai mică de 70 ml/min (metoda Cockroft și Gault), raportul de risc pentru mortalitatea totală cu CKD în comparație cu nicio CKD în NSTEMI a fost de 0,88 (95% CI, 03,095% la 0,080,085 zile) (IC 95%, 0,70 până la 0,92) la 180 de zile, fără diferențe între STEMI și NSTEMI. Pentru punctul final al decesului sau IM la 180 de zile în NSTEMI, hazardul a fost de 0,93 (IC 95%, 0,90 până la 0,96). [52] Dintre 45.343 de pacienți cu UA-NSTEMI înregistrați în CRUSADE Quality Improvement Initiative, cei 6560 de pacienți cu BRC moderată până la severă au fost mai în vârstă, mai des diabetici, mai predispuși să prezinte semne de insuficiență cardiacă congestivă și mai puțin probabil să fie tratați cu medicamente, să fie supuși unor proceduri cardiace invazive și să fie consiliați. Ei au avut un risc de mortalitate crescut cu 50% și o probabilitate crescută de transfuzie de sânge cu 70% (Tabelul 1-3). [53] Formele mai puțin severe de CKD sunt, de asemenea, asociate cu un risc cardiovascular semnificativ, iar studiile comunitare au documentat o relație inversă între funcția renală și rezultatele cardiovasculare adverse. Această relație a avut loc în mod constant la rate estimate de filtrare glomerulară (eGFR) de 60 mL/min/1,73 m2 ⁾ . [54]

Mecanismele pentru sindromul cardiorenal sunt numeroase. Acestea includ comorbidități deja asociate cu boala, cum ar fi diabetul, hipertensiunea arterială, insuficiența ventriculară stângă și hipertrofia ventriculară stângă. IRC în sine are un impact prognostic negativ independent, în plus față de alți factori de risc. Factorii cauzali includ anemia, transfuziile de sânge, micronecroza miocardică și niveluri ridicate de fibrinogen, homocisteină, lipoproteine (a), LDL oxidate și mediatori inflamatori. Câțiva markeri care se corelează cu

TABLE 1—3 I In-Hospital Cardiac Events in Patients with a Non-ST-Segment Elevation and Chronic Renal Disease

Outcomes	CKD, % (*N* = 6560)	Non-CKD, % (*N* = 38,783)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Death	9.0	3.6	2.62 (2.32-2.97)	1.54 (1.35-1.75)
Reinfarction	3.7	2.7	1.34 (1.17-1.53)	1.25 (1.10-1.43)
Death or reinfarction	11.6	5.8	2.08 (1.86-2.32)	1.45 (1.30-1.61)
Cardiogenic shock	4.5	2.3	1.93 (1.68-2.23)	1.37 (1.16-1.61)
Congestive heart failure	16.5	8.1	2.16 (1.97-2.36)	1.18 (1.09-1.29)
Transfusions	26.7	12.9	2.16 (2.02-2.31)	1.76 (1.65-1.88)

Data from 45,343 patients with NSTEMI acute coronary syndrome enrolled in the CRUSADE Quality Improvement Initiative comparing in-hospital event rates in patients with and without moderate to severe chronic kidney disease.

From Han JH, Chandra A, Mulgund J, et al: Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am J Med 2006;119:248-254.

rezultatele cardiovasculare adverse sunt troponinele, dimetilarginina asimetrică, PAI-1, homocisteina, peptidele natriuretice, CRP, proteina amiloidului A seric, hemoglobina și albumina modificată de ischemie. [54]

Cel mai important factor care contribuie la prognosticul sever la pacienții cu BRC este subtratamentul. Într-adevăr, terapiile benefice sunt, paradoxal, mai puțin probabil să fie administrate pe măsură ce funcția renală scade. Dintre cei 6518 de pacienți consecutivi cu SCA înscriși în registrul prospectiv Gulf Registry of Acute Coronary Events, 2828 (43%) au avut insuficiență renală cronică ușoară (CRI) (eGRF, 60 până la 89 ml/min), 1304 (20%) au avut IRC moderat (eG30/4,5 și 5, mL30/min și 5,5 mL/min). (5%) au avut IRC mai puțin decât sever (30 ml/min). Pacienții cu IRC erau mai în vârstă, aveau o prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat și a dislipidemiei. Ei au avut o frecvență cardiacă în repaus mai mare la internare și au avut frecvent prezentări atipice și întârziate. În comparație cu grupul de filtrare glomerulară estimată normal, grupurile CRI au fost mai puțin susceptibile de a primi medicamente antiplachetare, beta-blocante, inhibitori ECA și statine și au fost mai puțin susceptibile de a fi supuse angiografiei coronariene. Insuficiența cardiacă în spital, șocul diogenic auto și episoadele de sângerare majore au fost semnificativ mai mari în toate grupurile CRI. În analiza multivariată, IRC ușoară, moderată și severă au fost asociate cu o rată de șanse ajustată mai mare pentru deces de: 2,1 (IC 95%, 1,2 la 3,7), 6,7 (IC 95%, 3,9 la 11,5) și, respectiv, 12,0 (IC 95%, 6,6 la 21,7). [55]

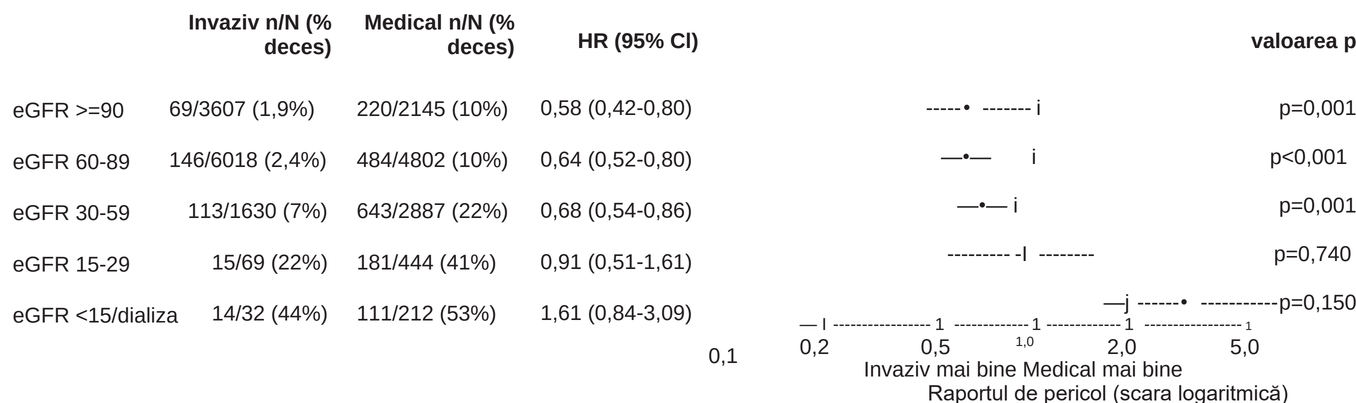
Motivele potențiale ale acestei performanțe subterapeutice includ îngrijorarea pentru înrăutățirea în continuare a funcției renale și/sau efectele toxice legate de terapie cauzate de ratele scăzute de clearance, în ciuda protecției renale care poate fi asigurată prin evitarea încărcării cu mediu de contrast ridicat, pierderea sângelui și hipotensiunea periprocedurală. Mai mult, doar câțiva pacienți cu boală renală avansată au fost înrolați în studiile ACS din cauza criteriilor de excludere sau au fost considerați a fi prea bolnavi.

De remarcat, la cei 4634 de pacienți cu angină instabilă sau IM acut înrolați în studiul Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion (BRAVO), cateterizarea cu sau fără PCI în comparație cu terapia medicală în timpul urmăririi nu a fost asociată cu diferențe semnificative în ceea ce privește rata de filtrare ajustată pe termen lung (*P* = GFR09) ajustată. a predictorilor modificării procentuale de vârstă a RFG. Pe măsură ce RFG a scăzut, proporția subiecților care se confruntă cu deces față de un RFG a scăzut cu 50% sau a crescut calitativ boala renală în stadiu terminal (IRST). În analizele ajustate, fiecare scădere de 10 ml/min/1,73 m ^{2} a RFG 90 a fost asociată cu un risc de deces crescut cu 15% (HR, 1,15; P = 0,01). Aceste date sugerează că la subiecții cu IRC, riscul de deces depășește riscul de reducere a RFG sau de apariție a BRST după SCA și că cateterizarea cu sau fără PCI nu este asociată cu diferențe semnificative în funcția renală pe termen lung. Prin urmare, prezența CKD nu ar trebui să excludă intervențiile invazive potențial benefice, excluzând numai pacienții cu un CrCl de 30 ml/min. [56]

În mod similar, beneficiul revascularizării în SCA cu risc ridicat poate depăși riscul asociat procedurii. Registrul suedez CCU foarte mare la nivel național a înrolat între 2003 și 2006 un total de 23.262 de pacienți cu NSTEMI SCA cu vârsta de 80 de ani sau mai tineri pentru a studia modul în care rata estimată de filtrare glomerulară influențează prognosticul pacienților tratați cu o revascularizare invazivă de management în decurs de 14 zile de la internare versus terapia medicală. [57] Sa constatat prin modelul de regresie Cox cu ajustare pentru scorul de tendință și medicația de externare că mai puțini pacienți cu funcție renală în scădere și mortalitatea globală la 1 an a fost cu 36% mai mică (HR, 0,64; 95% CI, 0,56 până la 0,73; P < 0,001) la pacienții care au fost supuși unei strategii invazive, în comparație cu cei care nu au fost supuși unei strategii invazive. Mortalitatea mai scăzută asociată cu revascularizarea precoce nu a fost, totuși, uniformizată în cele cinci stadii ale funcției renale (Fig. 1-7). Mortalitatea mai scăzută observată cu terapia invazivă a scăzut cu funcția renală mai scăzută, fără diferențe de mortalitate la pacienții cu insuficiență renală (eGFR, 15 ml/min/1,73 m ^{2}) sau la cei care primesc dializă (HR 1,61, IC 95%, 0,84 până la 3,09, P <).

Alți factori de confuzie în CKD sunt interpretarea creșterilor de troponine (vezi capitolul 12) și selecția și titrarea medicamentelor, în special a anticoagulantelor, deoarece acești pacienți prezintă, de asemenea, un risc mai mare de sângerare. Într-o analiză a 30.136 de pacienți din registrul CRUSADE, sângerarea în exces a apărut la 6,6% până la 22,2% dintre pacienți în raport cu gradul de exces de doze de medicamente și numărul de agenți administrați; mortalitatea și durata șederii au fost, de asemenea, mai mari în rândul acei pacienți cărora li sa administrat doze excesive. [58]

În general, dozele de încărcare sunt aceleași la pacienții cu sau fără IRC, dar doza de întreținere trebuie selectată cu grijă, deoarece dozarea excesivă este o cauză frecventă a sângerării. Deși heparina poate avea clearance-ul ușor întârziat în insuficiența renală, aceasta reprezintă o problemă neglijabilă, deoarece efectele sale terapeutice sunt monitorizate direct. Heparinele cu greutate moleculară mică trebuie ajustate cu atenție pentru a preveni sângerarea și sunt în general contraindicate sau ajustate în funcție de doză la pacienții cu insuficiență renală severă (CrCl < 30 ml/min). Bivalirudin nu necesită ajustare cu CrCl mai mare de 30 ml/min; cu un CrCl mai mic, doza de perfuzie este redusă la 1 mg/kg/oră. Fondaparinuxul este de asemenea excretat pe cale renală; în studiul OASIS-5, totuși, a fost mai sigur la doze de 2,5 mg o dată pe zi decât enoxaparina pentru pacienții cu insuficiență renală severă, în ciuda utilizării enoxaparinei reduse la doze de 1 mg/kg o dată, mai degrabă decât de două ori pe zi. [59] Inhibitorii GP IIb/IIIa cu molecule mici sunt ajustați în funcție de doză - tirofiban la o jumătate de doză la pacienții cu CrCl mai mic de 30 ml/min și eptifibatidă la o jumătate de doză cu CrCl mai mic de 50 ml/min. Rețineți că tirofibanul este eliminat din circulație prin dializă și că eptifibatida este aproape complet excretată pe cale renală.



	Invaziv n/N (% deces)	Medical n/N (% deces)	HR (95% CI)	valoarea p
eGFR >=90	69/3607 (1,9%)	220/2145 (10%)	0,58 (0,42-0,80)	p=0,001
eGFR 60-89	146/6018 (2,4%)	484/4802 (10%)	0,64 (0,52-0,80)	p<0,001
eGFR 30-59	113/1630 (7%)	643/2887 (22%)	0,68 (0,54-0,86)	p=0,001
eGFR 15-29	15/69 (22%)	181/444 (41%)	0,91 (0,51-1,61)	p=0,740
eGFR <15/dializa	14/32 (44%)	111/212 (53%)	1,61 (0,84-3,09)	p=0,150

Figura 1-7 Influența funcției renale asupra prognosticului pacienților cu NSTEMI tratați cu revascularizare în decurs de 14 zile de la internare versus terapia medicală. Ratele de filtrare glomerulară (eGFR) au fost estimate cu formula de modificare a dietei în studiul bolilor renale calculată cu creatinina, vârsta, sexul și rasa. Definiția inițiativei de calitate a rezultatelor bolii renale a Fundației Naționale de Rinichi a fost utilizată pentru stadializarea funcției renale: eGFR > 90 ml/min $^{-1}$/1,73 m $^{-2}$ (normal) și eGRF 60 până la 90 ml/min $^{-1}$/1,73 m $^{-2}$ (ușoară), eGRF de 30 până la 59 mL/min (moderat) /min . 15 până la 29 ml/min $^{-1}$/1,73 m $^{-2}$ (severă) și 15 ml/min $^{-1}$/1,73 m $^{-2}$ (insuficiență renală) sau în curs de dializă.

Printr-un model de regresie Cox multivariabil cu ajustare pentru scorul de tendință și medicația de externare, pacienții tratați cu revascularizare precoce au avut o supraviețuire globală îmbunătățită la 1 an (HR, 0,64; 95% CI, 0,56 până la 0,73, *P* < 0,001). Mărimea diferenței de mortalitate a fost similară în grupurile cu funcție renală normală până la moderată, cu un gradient către o diferență de mortalitate mai mică cu scăderea funcției renale; aceasta a fost cel mai pronunțată cu insuficiență renală severă (eGFR < 15 mL/min /1,73 m ^{2}) sau care au primit dializă în cazul în care o tendință de a dăuna cu terapia invazivă. A existat o interacțiune semnificativă între revascularizare și grupul de funcție renală (*P* < 0,001), dar nicio interacțiune între sex și revascularizare. *(Date reproduse cu permisiunea de la Szummer K, Lundman P Jacobson SH, et al. Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST; Date din sistemul web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea îngrijirii bazate pe dovezi în bolile de inimă evaluate conform terapiilor recomandate (SWEDEHEART). Circulație.)*

REFERINȚE

1. Heberden W: Unele relatări despre o tulburare a sânului. Med Trans R Coll Physicians Lond 1772;2:59-67.
2. Osler W: Prelegerile Lumleiene despre angina pectorală. Lancet 1910;1:697-701.
3. Wood P: Aplicații terapeutice ale anticoagulantelor. Trans Med Soc London 1948;13:80-85.
4. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al: Angina instabilă: Diagnostic și management. Ghid de practică clinică, nr. 10 (Publ. AHCPR nr. 94-0602). Rockville, Md, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății și Institutul Național pentru Inimă, Plămâni și Sânge, Serviciul de Sănătate Publică din SUA, 1994.
5. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, și colab: Valoarea prognostică a troponinei T serice în angina instabilă. N Engl J Med 1992;327:146-150.
6. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), 2010. Disponibil la http://www. outcomes-umassmed.org/grace.
7. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA și colab.: Declinul ratelor de deces și insuficiență cardiacă în sindroamele coronariene acute, 1999-2006. JAMA 2007;297:1892-1900.
8. Halpern EJ. Angiografia CT cu triplă excludere pentru evaluarea durerii toracice acute și a posibilului sindrom coronarian acut. Radiologie. 2009;252:332-345.
9. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S și colab.: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic cu teste de troponine cardiace sensibile. N Engl J Med. 2009;361:858-867.
10. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al: Decese: Date finale pentru 2006. Rapoarte naționale de statistică vitală, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, vol. 57, nr. 14. Disponibil la http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_14.pdf#28 .
11. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK: Tendințe în incidența infarctului miocardic acut între 1984 și 1993 - proiectul MONICA din județul Halifax. Can J Cardiol 2000;16:589-595.
12. Floyd KC, Yarzebski J, Spencer FA, et al: O perspectivă de 30 de ani (1975-2005) în peisajul în schimbare al pacienților internați în spital cu infarct miocardic acut inițial. Studiul Worcester asupra atacului de cord. Tiraj 2009;2:88-95.
13. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RH și colab.: Tendințe pe douăzeci și doi de ani (1975 până în 1997) în incidența, ratele de letalitate în spital și pe termen lung din infarctul miocardic inițial cu val Q și fără val Q: o perspectivă multi-spital, la nivelul comunității. J Am Coll Cardiol 2001;37:1571-1580.
14. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E și colab.: Tendințe în prezentarea caracteristicilor și mortalității spitalicești în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST în Registrul național al infarctului miocardic din 1990 până în 2006. Am Heart J 2008;156:1026-103.
15. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, și colab: Asociere între performanța procesului spitalicesc și rezultatele la pacienții cu sindroame coronariene acute. JAMA 2006;295:1912-1920.
16. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, et al: STEMI și NSTEMI: Sunt atât de diferiți? Rezultatele de 1 an în infarctul miocardic acut sunt definite de definiția ESC/ACC (registrul OPERA). Eur Heart J 2007;28:1409-1417.
17. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, și colab.: Peptida natriuretică N-terminală pro-creier și alți markeri de risc pentru predicția separată a mortalității și a infarctului miocardic ulterior la pacienții cu boală coronariană instabilă: Substudiu privind utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor ocluse (GUSTO)-IV. Tiraj 2003;108: 275-281.
18. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL și colab.: Evaluarea peptidei natriuretice de tip B N-terminal oferă informații prognostice incrementale la pacienții cu sindroame coronare acute și valori normale ale troponinei T la internare. J Am Coll Cardiol 2008;51:1188-1195.
19. 0rn S, Manhenke C, Ueland T, et al: proteina C reactivă, dimensiunea infarctului, obstrucția microvasculară și remodelarea ventriculară stângă în urma infarctului miocardic acut. European Heart J 2009;30:1180-1186
20. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL și colab: Nivelurile crescute de proteină C reactivă la descărcare la pacienții cu angină instabilă prezic instabilitate recurentă. Circulation 1999;99:855-860.
21. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J și colab.: Valoarea predictivă a proteinei C-reactive și a troponinei T la pacienții cu angină instabilă: o analiză comparativă. CAPTURE Investigatorii. Terapia himerică antiplachetară c7E3 în angina instabilă REfractară la un studiu de tratament standard. J Am Coll Cardiol 2000;35:1535-1542.
22. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D și colab: Nivelurile proteinei C-reactive și rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med. 2005;352:20-28.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA și colab: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. N Engl J Med. 2008;359:2195-2207.
24. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C și colab: O variantă polimorfă mieloperoxidază funcțională este asociată cu boala coronariană la franco-canadienii. Am Heart J 2001;142:336-339.
25. Zalewski A, Macphee C: Rolul fosfolipazei A2 asociate lipoproteinei în scleroza ateroscleroza: biologie, epidemiologie și posibilă țintă terapeutică. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:923-931.
26. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS și colab: Expresia proteinei fosfolipazei A2 asociată cu lipoproteinei în progresia naturală a aterosclerozei coronariene umane. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:25-23.
27. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al: Asocierea între fosfolipaza A2 asociată cu lipoproteinele și boala cardiovasculară: o revizuire sistematică. Mayo Clin Proc 2007;82:159-165.
28. Colaborare Studii Lp-PLA2; Ballantyne C, Cushman M, Psaty B și colab.: Meta-analiză colaborativă a datelor participanților individuali din studiile observaționale ale Lp-PLA2 și bolilor cardiovasculare. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:3-11.
29. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, și colab: fosfolipaza A2 asociată cu lipoproteinei și asocierea ei cu rezultatele cardiovasculare la pacienții cu sindroame coronariene acute în TROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarct). Tiraj 2006;113:1745-1752.
30. Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER 3rd, și colab.: Inhibarea fosfolipazei A2 asociată cu lipoproteine reduce dezvoltarea plăcii complexe de ateroscleroză coronariană. Nat Med 2008;10:1059-1066.

31. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P și colab.: Efectele darapladibului inhibitorului fosfolipazei A(2) asociate direct cu lipoproteinei asupra plăcii coronariene aterosclerotice umane. Tiraj 2008;118:1172-1182.
32. Fijalkowski AJ: Lipid raft organization scheme, 2006. Disponibil la: http://commons . wikimedia.org/wiki/File:Lipid_raft_organisation_scheme.svg.
33. Simons K, Ikonen E: plute funcționale în membranele celulare. Nature 1997;387:569-567.
34. Savi P, Zachayus JL, Delesque-Touchard N, și colab: Metabolitul activ al Clopidogrel perturbă oligomerii receptorului P2Y12 și îi împarte din plutele lipidice. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:11069-11074.
35. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al: Biomarkeri noi și convenționali pentru predicția evenimentelor cardiovasculare incidente în comunitate. JAMA 2009;302: 49-57.
36. Gurm HS, Tang WHW, Lee D și colab.: Îmbunătățirea rezultatului diabeticilor cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST: Perspective din studiile GUSTO. J Am Coll Cardiol 2002;39: 292A.
37. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele registrului OASIS (Organizația de evaluare a strategiilor pentru sindroame ischemice). Circula tion 2000;102:1014-1019.
38. Richard M, Cubbon RM, Abbas A și colab.: Diabet zaharat și mortalitate după sindromul coronarian acut ca prim eveniment cardiovascular sau recurent. PLoS ONE 2008;3:e3483.
39. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST . Tiraj 2001;104;2767-2771.
40. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
41. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al: Rezultatul la 1 an după o strategie invazivă în comparație cu o strategie non-invazivă în boala coronariană instabilă: studiul randomizat invaziv FRISC II. Anchetatorii FRISC II. Revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană. Lancet 2000;356:9-16.
42. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei iib/iiia tirofiban. New Engl J Med 2001;344:1879-1887.
43. Aguilar D, Fisher MR, O'Connor CM și colab: Sindrom metabolic, proteină C reactivă și prognostic la pacienții cu boală coronariană stabilită. Am Heart J 2006;152:298-304.
44. lberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al: Harmonizing the metabolic syndrome. O declarație interimară comună a Grupului operativ al Federației Internaționale de Diabet pentru Epidemiologie și Prevenire; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Asociația Americană a Inimii ; Federația Mondială a Inimii; Societatea Internațională de Ateroscleroză; și Asociația Internațională pentru Studiul Obezității. Tiraj 2009;120:1640-1645.
45. Asociația Americană de Diabet: Risc cardiovascular/sindrom metabolic. Disponibil la: http://professional.diabetes.org/Disease_Backgrounder.aspx?TYP=6&MID=253 .
46. Kalantzi K, Korantzopoulos P, Tzimas P și colab.: Valoarea relativă a sindromului metabolic și a scorului de risc cardiovascular estimat în sindroamele coronariene acute premature. Am Heart J 2008;155:534-540.
47. Boulon C, Lafitte M, Richeboeuf V, et al: Prevalența sindromului metabolic după sindromul coronarian acut și semnificația sa prognostică. Am J Cardiol 2006;98:1429-1434.
48. Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ: Relația dintre caracteristicile sindromului metabolic cu prognosticul pe termen scurt și efectele terapiei intensive cu statine după sindromul coronarian acut: o analiză a studiului Miocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL). Diabetes Care 2005;28:2508-2513.
49. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH și colab.: Boală renală cronică, mortalitate și strategii de tratament în rândul pacienților cu boală coronariană semnificativă clinic. J Am Soc Nephrol 2003;14:2373-2380.
50. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K și colab.: Implicațiile prognostice ale anomaliilor funcției renale la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2002; 106:974-980.
51. Chandra A, Mulgund J, et al: Boala renală cronică la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Am J Med 2006;119:248-254.
52. Ronco C, Haapio M, House AA, et al: sindromul cardiorenal. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539.
53. Jula K, Inrig JK, Patel UD și colab.: Mortalitatea, boala renală și procedurile cardiace în urma - sindromului coronarian acut. Nephrol Dial Transplant 2008;23:934-940.
54. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, și colab.: CRUSADE Investigatori: Excesul de dozare de agenți antiplachetari și antitrombină în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. JAMA 2005;294:3108-3116.
55. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K și colab.: Rezultate clinice majore în spital la pacienții cu insuficiență renală cronică care se prezintă cu sindrom coronarian acut: date dintr-un registru de 8176 de pacienți. Mayo Clin Proc. 2010:85:332-340.
56. Inrig JK, Patel UD, Briley LP și colab.: Mortalitate, boli renale și proceduri cardiace în urma sindromului coronarian acut. Transplant Nephrol Dial. 2008;3:934-940.
57. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH și colab.: Influența funcției renale asupra efectelor revascularizării precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: date din sistemul web suedez pentru îmbunătățirea și dezvoltarea îngrijirii bazate pe dovezi în bolile de inimă evaluate conform terapiilor recomandate (SWEDEHEART). Circulația 2009;120;851-858.
58. Han JH, Chandra A, Mulgund J și colab.: Boală renală cronică la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Am J Med 2006;119:248-254.
59. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al: OASIS 5 Investigatori: Influența funcției renale asupra eficacității și siguranței fondaparinuxului în raport cu enoxaparina în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Ann Intern Med 2007;147:304-310.

CHAPTER 2

Risk Factors Predicting Nonfatal Myocardial Infarction: The INTERHEART Study

Clara K. Chow, Koon K. Teo, and Salim Yusuf

La nivel global, boala cerebrovasculară (BCV), care include boala coronariană (CHD), accidentele vasculare cerebrale și bolile arteriale periferice , este principala cauză de deces și reprezintă o povară majoră a bolii. [1] Deși ratele de deces prin BCV ajustate în funcție de vârstă au scăzut în mai multe țări occidentale în ultimele decenii, ratele BCV au crescut semnificativ în țările cu venituri mici și medii [2] iar acum aproximativ 80% din povară apare în aceste țări. Mai mulți factori contribuie la tendința de creștere a ratelor de BCV în țările în curs de dezvoltare. În primul rând, scăderea ratei mortalității din cauza bolilor infecțioase acute a dus la creșterea speranței de viață, ceea ce, la rândul său, duce la o proporție mai mare de indivizi care ajung la vârsta mijlocie și înaintată, vârste la care sunt expuși riscului de evenimente aterotrombotice. În al doilea rând, stilul de viață și schimbările socioeconomice asociate cu urbanizarea pot duce la niveluri mai mari de factori de risc pentru BCV. [3] În al treilea rând, unele populații sau indivizi (de exemplu, din cauza stilului de viață sau a genelor) pot fi deosebit de susceptibile la efectele adverse ale unui anumit factor de mediu; de exemplu, sud-asiaticii par să dezvolte diabet mai des decât indivizii de origine europeană, ceea ce poate fi rezultatul unei sensibilități inerente sau poate al unor diete unice, care includ carbohidrați extrem de rafinați.

Cunoștințele actuale despre CHD și prevenirea BCV sunt derivate în principal din studii care implică populații occidentale și europene . Nu este clar în ce măsură rezultatele acestor studii se aplică la nivel global. Unele studii au sugerat că factorii de risc variază în relația lor cu CHD în diferite populații, dar aceste constatări pot să nu fie de încredere, având în vedere numărul mic de evenimente din fiecare studiu și metodologiile lor variabile. [4] În plus, chiar dacă relația (de exemplu, raportul de șanse [OR]) dintre un factor de risc și CHD este similară între populații, prevalența factorilor de risc variază, rezultând diferența dintre populație și riscurile atribuibile (PAR). Prin urmare, s-a constatat că este necesar un studiu amplu, folosind metode standardizate, menit să descopere relația dintre factorii de risc și CHD într-un număr de țări și care să reprezinte diferite regiuni și grupuri etnice.

METODOLOGIE

Participanții la Studiu

Studiul INTERHEART este un studiu pe scară largă, standardizat, caz-control, care implică aproximativ 28.000 de cazuri (cu primul infarct miocardic) și controale comparate din 52 de țări de pe fiecare continent locuit. Participanții la studiu au fost recrutați din 262 de centre din 52 de țări din Asia, Europa, Orientul Mijlociu, Africa, Australia, America de Nord și America de Sud. Alegerea țărilor pentru INTERHEART sa bazat pe un echilibru între dorința de a reprezenta fiecare regiune majoră a lumii și fezabilitate.

Toți pacienții care s-au prezentat la unitatea de îngrijire coronariană sau echivalentul acesteia cu primul infarct miocaral (IM) în decurs de 24 de ore de la debutul simptomelor au fost eligibili pentru înscriere . Pacienții erau eligibili dacă prezentau simptome caracteristice plus modificări electrocardiografice care indicau un nou IM. Pacienții cu șoc cardiogen sau cu o boală medicală cronică semnificativă au fost excluși. Martorii au fost potriviți în funcție de vârstă (cu până la 5 ani mai în vârstă sau mai tineri) și de gen pentru fiecare caz și recrutați din spital sau din comunitatea înconjurătoare. Au fost excluse persoanele cu o boală cronică semnificativă sau cu un diagnostic anterior de boală cardiacă sau antecedente de durere în piept la efort.

Colectarea datelor

Un chestionar a fost administrat în spital de către personal instruit, care a colectat informații despre factorii demografici, statutul socioeconomic (educație, venit), stilul de viață (fumat, timp liber, activitate fizică, modele alimentare), factori psihosociali (depresie, locus de control, stres perceput, evenimente de viață), istoric personal și familial de boli cardiovasculare și factori de risc (hipertensiune arterială, diabet zaharat).

mellitus). Înălțimea, greutatea, circumferința taliei și șoldurilor și ritmul cardiac au fost determinate printr-un protocol standardizat. Deși tensiunea arterială la momentul examinării a fost înregistrată atât la cazuri, cât și la controale, aceste niveluri ar fi afectate sistematic de IM și de orice tratament de scădere a tensiunii arteriale care a fost administrat. Prin urmare, în analiză a fost utilizat doar istoricul auto-raportat de hipertensiune arterială.

Probele de sânge (20 ml) au fost extrase de la fiecare individ și centrifugate în 2 ore de la internare, separate în șase volume egale și congelate imediat la -20 °C sau -70 °C după procesare. Acestea ar putea fi obținute în 24 de ore de la debutul simptomelor în două treimi din cazuri.

Datele privind fumatul lipseau la 1,1% dintre participanți, hipertensiunea arterială în 0,6%, diabetul zaharat în 0,7%, variabilele psihosociale în 11%, activitatea fizică în 1,1%, dieta în 2,1% și măsurătorile taliei și șoldurilor în 3,5%. Probele de sânge au fost disponibile în 21.508 din 27.098 cazuri (79%) și controale.

Definiții

Am definit fumătorii actuali ca persoane care au fumat orice tutun în ultimele 12 luni și i-am inclus pe cei care au renunțat în ultimul an. Foștii fumători au fost definiți ca fiind cei care au renunțat cu mai mult de 1 an în urmă. Tilele Ter pentru raportul talie-șold au fost calculate utilizând valori limită de 0,90 și 0,95 la bărbați și 0,83 și 0,90 la femei. Decilii și Quintilele raportului dintre apolipoproteina B (apo B)-apolipoproteina A1 (apo A1) au fost calculate utilizând valori limită derivate de la toate martorii (bărbați și femei). Persoanele au fost considerate a fi active fizic dacă au fost implicate în mod regulat în exerciții fizice moderate (mers pe jos, cu bicicleta sau grădinărit) sau intense (jogging, fotbal, înot viguros) timp de 4 ore sau mai mult pe săptămână. Consumul regulat de alcool a fost definit ca fiind consumul de trei sau mai multe ori pe săptămână.

Metode și analize statistice

Calculul dimensiunii eșantionului pentru INTERHEART a luat în considerare cerințele privind dimensiunea eșantionului pentru fiecare țară sau regiune participantă – țările mai mici care sunt similare au fost grupate împreună. Principalele analize ale acestui studiu au folosit modele echipate cu regresie logistică necondiționată, ajustate pentru criteriile de potrivire. Metodele utilizate aici pentru analize au fost comparate cu alte metode pentru acordul general al rezultatelor cheie.

Toate testele statistice ale ipotezelor au fost cu două fețe. PAR și intervalul de încredere (CI) de 99% (sau 95%) au fost calculate utilizând programul software Interactive Risk Attributable Program (IRAP) (de la Institutul Național al Cancerului, 2002). [5] Pentru estimările de varianță, metoda lui Engel și colegii [6] a fost folosit pentru a ajuta la calcularea CI după o transformare logit.

2

REZULTATE

5

În urma excluderii cazurilor care nu îndeplinesc criteriile de includere sau cu date insuficiente, au fost incluse în analiză 12.461 de cazuri și 14.637 de controale; 9459 cazuri (76%) și 10851 martori J (74%) au fost bărbați. Vârsta medie globală a cazurilor cu primul IM acut a fost cu aproximativ 9 ani mai mică la bărbați decât la femei; proporția cazurilor de sex masculin a fost cea mai mare în țările cu o vârstă mai mică de prezentare a infarctului miocardic acut (IMA). Cea mai mare proporție de cazuri cu primul IAM la vârsta de 40 de ani sau mai tineri a fost la bărbații din Orientul Mijlociu (12,6%), Africa (10,9%) și Asia de Sud (9,7%)

=,

iar cea mai mică proporție a fost în rândul femeilor din China și Hong Kong (1,2%), America de Sud (1,0%) și Europa Centrală și „■ de Est (0,9%). [7]

-<

r
>
t
»



. Asociația factorilor de risc £- separați și combinați cu infarct miocardic

=ț>

Opt factori de risc (nivel anormal de lipide, fumat, hipertensiune arterială , diabet zaharat, obezitate abdominală, factori psihosociali, lipsa consumului de fructe și legume și a activității fizice regulate) au fost semnificativ legați de IAM (*P* < 0,0001), cu excepția alcoolului, care a avut o asociere mai slabă (*P* = 0,03). z După analize multivariate, fumatul curent și o creștere a raportului apo B-apo A1 (chintila superioară vs. cea mai mică) au fost cei mai puternici doi factori de risc, urmați de antecedente de diabet, hipertensiune și factori psihosociali (Tabelul 2-1).

Combinația unui număr tot mai mare de factori de risc a fost asociată cu creșterea riscului de IM (Fig. 2-1). Prin urmare, c împreună, fumatul curent, antecedentele auto-raportate de hipertensiune arterială și diabet, care ar putea fi toate determinate de o

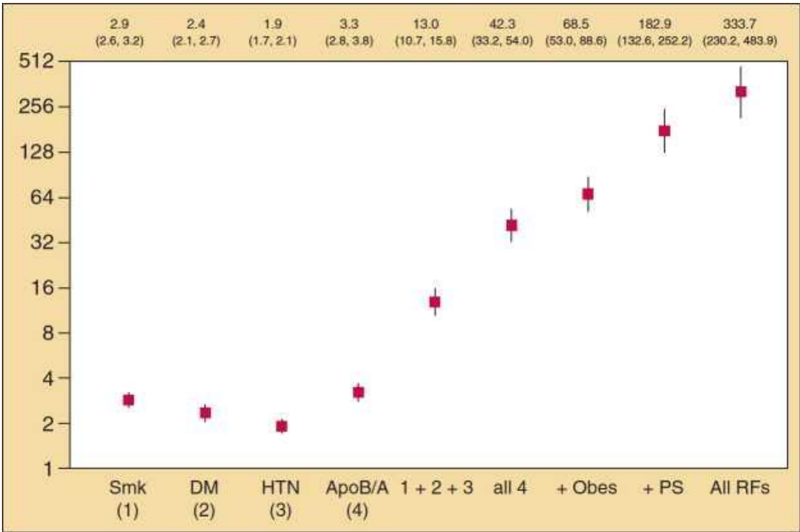


FIGURE 2-1 Risk of acute myocardial infarction associated with exposure to multiple risk factors (RFs). DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; Obes, obesity; PS, psychosocial factors. *(From Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries [the INTERHEART study]: Case-control study. Lancet 2004;364:937-952.)*

TABLE 2—1 I Risk of Acute Myocardial Infarction Associated with Risk Factors in the Overall Population

Risk Factor	Prevalence % of Controls	% of Cases	OR (99% CI) Adjusted for Age, Gender, and Smoking (OR 1)	PAR (99% CI)	OR (99% CI) Adjusted for All Other Risk Factors (OR 2)	PAR 2 (99% CI)
Current smoking*	26.76	45.17	2.95 (2.72-3.20)	—	2.87 (2.58-3.19)	—
Current + former smoking*	48.12	65.19	2.27 (2.11-2.44)	36.4 (33.9-39.0)	2.04 (1.86-2.25)	35.7 (32.5-39.1)
Diabetes	7.52	18.45	3.08 (2.77-3.42)	12.3 (11.2-13.5)	2.37 (2.07-2.71)	9.9 (8.5-11.5)
Hypertension	21.91	39.02	2.48 (2.30-2.68)	23.4 (21.7-25.1)	1.91 (1.74-2.10)	17.9 (15.7-20.4)
Abdominal obesity (2 v 1)[1]	33.40	30.21	1.36 (1.24-1.48)	—	1.12 (1.01-1.25)	—
Abdominal obesity (3 v 1)[1]	33.32	46.31	2.22 (2.03-2.42)	33.7 (30.2-37.4)	1.62 (1.45-1.80)	20.1 (15.3-26.0)
All psychosocial factors*	—	—	2.51 (2.15-2.93)	28.8 (22.6-35.8)	2.67 (2.21-3.22)	32.5 (25.1-40.8)
Vegetables and fruits daily*	42.36	35.79	0.70 (0.64-0.77)	12.9 (10.0-16.6)	0.70 (0.62-0.79)	13.7 (9.9-18.6)
Exercise*	19.28	14.27	0.72 (0.65-0.79)	25.5 (20.1-31.8)	0.86 (0.76-0.97)	12.2 (5.5-25.1)
Alcohol intake*	24.45	24.01	0.79 (0.73-0.86)	13.9 (9.3-20.2)	0.91 (0.82-1.02)	6.7 (2.0-20.2)
Apo B-to-apo A1 ratio (2 vs. 1)§	19.99	14.26	1.47 (1.28-1.68)	—	1.42 (1.22-1.65)	—
Apo B-to-apo A1 ratio (3 vs. 1)§	20.02	18.05	2.00 (1.74-2.29)	—	1.84 (1.58-2.13)	—
Apo B-to-apo A1 ratio (4 vs. 1)§	19.99	24.22	2.72 (2.38-3.10)	—	2.41 (2.09-2.79)	—
Apo B-to-apo A1 ratio (5 vs. 1)§	20.00	33.49	3.87 (3.39-4.42)	54.1 (49.6-58.6)	3.25 (2.81-3.76)	49.2 (43.8-54.5)
All above risk factors combined^	—	—	129.20* (90.24-184.99)	90.4 (88.1-92.4)*	129.20* (90.24-184.99)	90.4 (88.1-92.4)*

*PARs for smoking, abdominal obesity, and ApoB/ApoAl ratio are based on a comparison of all smokers versus never, top two tertiles versus lowest tertile, and top four quintiles versus lowest quintile. For protective factors (diet, exercise, and alcohol), PARs are provided for the group without these factors.

Top two tertiles versus lowest tertile

*A model-dependent index combining positive exposure to depression, perceivedstress at home or work (general stress), low locus of control, and major life events, all referenced against non-exposure for all five factors.

§Second, third, fourth, or fifth quintiles versus lowest quintile.

The model is saturated, so adjusted and unadjusted estimates are identical for all risk factors. The odds ratio of 129-20 is derived from combining all risk factors together, including current and former smoking versus never smoking, top two tertiles versus lowest tertile of abdominal obesity, and top four quintiles versus lowest quintile of ApoB/ApoA1. If, however, the model includes only current smoking versus never smoking, the top versus lowest tertile for abdominal obesity, and the top versus lowest quintile for ApoB/ApoA1, the odds ratio for the combined risk factors increases to 333-7 (99% CI 230-2-483-9).

(From Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. Lancet 2004;364:937-952.)

Apel telefonic de 3 minute, a crescut cota de șanse pentru IMA la 13,01 (IC 99%, 10,69 la 15,83) în comparație cu cei fără acești factori de risc. Acestea au reprezentat 53% din PAR-urile AMI. Adăugarea raportului apo B-la-apo A1 (top vs. cea mai mică chintilă) a crescut cota cotelor la 42,3 (33,2 la 54,0), iar PAR pentru acești patru factori de risc împreună (top patru chintile ale raportului apo B-la-apo A1 vs. cea mai mică chintilă) a fost de 75,8% (98,6% la 78,7%).

Rețineți că atât hipertensiunea auto-raportată, cât și diabetul probabil subestimează în mod substanțial importanța tensiunii arteriale (TA) și a nivelului de glucoză. Prin urmare, este probabil ca acești patru factori de risc să reprezinte aproximativ 80% până la 90% din PAR pentru IM.

Adăugarea obezității abdominale (în primele două tertile față de cel mai mic tertil) a crescut și mai mult PAR la 80,2% (77,5% la 82,7%). În ceea ce privește efectul protector, efectul combinat al fructelor și legumelor și al activității fizice regulate a conferit un coeficient de șanse de 0,60 (IC 99%, 0,51 până la 0,71), iar adăugarea de evitare a fumatului a redus acest lucru și mai mult la 0,21 (0,17 până la 0,25), sugerând că modificarea acestor aspecte ale stilului de viață ar putea reduce riscul de IMA cu mai mult decât 75%.

La femei și bărbați

Odds ratios similare au fost înregistrate la femei și bărbați pentru asocierea IMA cu fumatul curent, creșterea lipidelor, obezitatea abdominală, compusul de variabile psihosociale și consumul de legume și fructe. Cu toate acestea, riscul crescut asociat cu hipertensiunea arterială și diabetul, precum și efectul protector al exercițiilor fizice și al alcoolului, păreau a fi mai mari la femei decât la bărbați.

Doar fostul fumat a fost mai puternic asociat cu IM la bărbați, comparativ cu femei. La bărbați, fumatul a fost asociat cu 42,7% din PAR pentru IMA, comparativ cu 14,8% la femei în modelul complet ajustat. Lipidele anormale au avut cel mai mare PAR atât la bărbați (49,5%), cât și la femei (47,1%), cu contribuții mari din partea factorilor de risc psihosocial (28,8% vs. 45,2%) și a obezității abdominale (19,7% vs. 18,7%). Hipertensiunea arterială a contribuit la PAR la femei într-o măsură mai mare (29,0%) în comparație cu bărbații (14,9%), parțial din cauza unei prevalențe mai mari a hipertensiunii la femeile cu aproximativ un deceniu mai în vârstă. Colectiv, toți cei nouă factori de risc au reprezentat 90% din PAR la bărbați și 94% la femei (vezi Tabelul 2-1).

Aproximativ două treimi dintre femeile cu IM aveau 60 de ani sau mai mult, comparativ cu 40% dintre bărbații cu IM. S- au observat diferențe semnificative de vârstă în toate regiunile. Distribuția factorilor de risc a variat semnificativ între femei și bărbați de control. În general, semnificativ mai puține femei în comparație cu bărbații au avut niveluri anormale de lipide (24,2% vs. 36,2%), au fost actuale (9,2% vs. 33,0%) sau foști fumători (11,6% vs. 24,7%), au avut o dietă cu risc crescut (17,9% vs. 23,3%), au desfășurat activitate fizică regulată (16,0% vs. alcool (11,2% vs. 29,1%). Proporțiile femeilor și bărbaților controlați cu diabet (7,9 vs. 7,4%), obezitate abdominală (33,3% vs. 33,3%) și stres psihosocial (86,4% vs. 88,8%) au fost similare. Cu toate acestea, femeile au fost semnificativ mai predispuse la hipertensiune arterială comparativ cu bărbații (28,3% față de 19,7%).

Probabilitatea prezisă de a fi un caz de IAM la o persoană mai mică de 60 de ani a fost substanțial mai mare în rândul bărbaților în comparație cu femeile (60,6% vs. 33,0%; diferență de 27,6%), scăzând la 23,2% după ajustarea diferențelor regionale și la 4,7% după ajustarea pentru toți cei nouă factori de risc și regiune. Astfel, mai mult de 80% din vârsta mai timpurie a primului IM la bărbați în comparație cu femeile se explică prin diferențele de distribuție a celor nouă factori de risc. Acest lucru sugerează că nivelurile mai ridicate ale unor factori de risc la bărbații de vârste mai mici pot explica în mare măsură vârsta mai timpurie a IM acut la bărbați. [1]

Vârste diferite

Fumatul, profilul lipidic advers, hipertensiunea arterială și diabetul au avut un efect relativ mai mare asupra riscului de IAM la persoanele mai tinere (< 55 de ani la bărbați și < 65 de ani la femei) decât persoanele în vârstă . În general, lipidele anormale au fost cel mai important factor de risc în ceea ce privește PAR la indivizii mai tineri și mai în vârstă . În mod colectiv, cei nouă factori de risc au reprezentat PAR - semnificativ mai mari (*P* < 0,0001) la indivizii mai tineri decât în vârstă; aceste modele au fost consistente la bărbați și femele.

Diferite regiuni geografice

În toate regiunile, cei nouă factori de risc au reprezentat între 75% și aproape toate PAR pentru IMA; importanța relativă a fiecărui factor de risc a variat în mare măsură în raport cu prevalența acestuia. Nivelurile crescute de lipide, fumatul și factorii psihosociali au fost cei mai importanți factori de risc în toate regiunile din lume. Obezitatea abdominală demnă de remarcat a fost asociată cu un PAR mai mare decât cel al fumatului în Europa de Vest, America de Nord și Australia și Noua Zeelandă (reprezentând țări cu venituri mari) și Asia de Sud-Est (mai ales țări cu venituri medii). Un model similar a fost observat pentru Africa, dar majoritatea acestor date au fost extrase din Africa de Sud, care este o țară cu venituri medii. Cu toate acestea, obezitatea a fost mai puțin importantă în alte părți ale lumii, unde este mai puțin răspândită . De exemplu, obezitatea a reprezentat doar 5,5% din PAR în China, comparativ cu 35,8% pentru fumat; 41% dintre bărbați și 4% dintre femeile de control din China au fumat. Subdivizând populația după origine etnică, acești nouă factori de risc au reprezentat o proporție foarte mare de PAR în fiecare grup etnic (europeni, 86%; chinezi, 90%; sud-asiatici, 92%; negri africani, 92%; arabi, 93%; și latino-americani, 90%).

Măsurarea și analiza factorilor psihosociali

Instrumentul de studiu INTERHEART a inclus un set standard, dar simplu, de întrebări care au întrebat categoric despre condițiile psihosociale din ultimele 12 luni. Stresul a fost evaluat cu două întrebări cu un singur articol referitoare la stresul la locul de muncă și acasă. De asemenea, s-au luat măsuri ale locului de control generalizat. Aceasta este capacitatea percepută de a controla circumstanțele vieții. Simptomele depresiei au fost, de asemenea, evaluate întrebând dacă participantul s-a simțit trist, albastru sau deprimat timp de 2 săptămâni sau mai multe la rând în ultimele 12 luni și, dacă da, a fost evaluat printr-un set de șapte întrebări „nu-da".

O prevalență mai mare a tuturor măsurilor de stres a fost raportată de cei cu IAM (*P* < 0,0001). Stresul permanent la locul de muncă a fost experimentat de două ori mai multe cazuri decât martorii după ajustarea pentru vârstă, sex, regiune geografică și fumat. PAR în rândul celor care lucrează a fost de 9% (IC 99%, de la 1 la 18). Ajustarea ulterioară pentru educație și venit, hipertensiunea arterială, diabetul, nivelul de activitate fizică, raportul talie-șold, modelele alimentare, alcoolul sau nivelurile crescute de lipide plasmatice nu au modificat aceste rezultate într-o măsură semnificativă.

Locul de control ridicat a fost un factor de protecție semnificativ, 0,72 (IC 99%, 0,65 până la 0,79) în a patra quartila față de primul și 0,75 (IC 99%, 0,65 până la 0,86) după ajustarea pentru vârstă, sex, regiune geografică și toți factorii de risc, inclusiv fumatul. PAR pentru locusul de control scăzut a fost de 16%.

În ceea ce privește măsurile depresiei, mai mulți pacienți au raportat că s-au simțit tristi, albaștri sau depresivi pentru mai mult de 2 săptămâni sau mai mult la rând (odds ratio, 1,55 [1,42 la 1,69]; această diferență nu s-a schimbat substanțial după ajustarea pentru alți factori. PAR asociat cu tristețea și depresia a fost de 9%.

Combinația tuturor factorilor psihosociali - expunerea la stres general, stres financiar, evenimente de viață stresante, depresie și loc de control scăzut - a dus la un PAR estimat de 29% (22% până la 35%) după ajustarea pentru vârstă, sex, regiune geografică și fumat. O ajustare ulterioară pentru toți factorii de risc (educație și venit, hipertensiune arterială, diabet, nivelul de activitate fizică, raportul talie-șold, modele alimentare, alcool sau niveluri crescute de lipide plasmatice) au modificat estimarea PAR la 33% (25% până la 41%). Aceste constatări au fost consistente în diferite regiuni, în diferite grupuri etnice și la bărbați și femei.

Factori de risc specifici

Fumat

Aproape 80% dintre femeile de control nu au fumat niciodată în ultimele 12 luni și mai puțin de 10% erau fumătoare actuale. Femeile mai tinere (< 65 de ani) au fost puțin mai susceptibile de a fi fumat în orice moment în comparație cu femeile mai în vârstă (> 65 de ani) (21,9% față de 19,2%) și au fost mai probabil să fie fumătoare actuale (11,1% față de 6,5%). Prevalența fumatului curent a fost destul de mare (> 20%) în rândul femeilor mai tinere din trei regiuni (America de Nord, Europa de Vest și Africa), foarte scăzută (< 5%) în Asia și Orientul Mijlociu și intermediară (10% până la 20%) în Australia, Noua Zeelandă, Europa de Est și Centrală și America Latină. În rândul femeilor în vârstă, prevalența fumatului curent a fost foarte scăzută în majoritatea regiunilor. Tiparul de fumat la femeile de control a diferit substanțial de cel de la bărbați de control, dintre care aproximativ o treime erau fumători actuali. Prevalența fumatului (actuală sau trecută) a fost similară între grupurile mai tinere (< 55 de ani) și cele mai în vârstă (> 55 de ani) de bărbați (57,3% față de 58,9%). Cele mai mari rate ale fumatului curent în rândul tinerilor bărbați de control au fost raportate în China și Hong Kong, Europa Centrală și de Est și Africa (toate > 50%). Cele mai scăzute rate au fost în America de Nord, Australia și Noua Zeelandă (< 25%). [8]

Fumatul curent a fost asociat cu un risc mai mare de IAM nonfatal (OR, 2,95; IC 95%, 2,77 până la 3,14; *P* < 0,0001) în comparație cu fumatul niciodată: riscul a crescut cu 5,6% pentru fiecare țigară suplimentară fumată (Fig. 2-2). RUP asociat cu fostul fumat a scăzut la 1,87 (IC 95%, 1,55 la 2,24) în decurs de 3 ani de la renunțare. Un exces de risc rezidual a rămas la 20 de ani sau mai mult după renunțare (OR, 1,22; IC 95%, 1,09 până la 1,37). Numai fumatul beedies (indigene din Asia de Sud) a fost asociat cu un risc crescut (OR, 2,89; 95% CI, 2,11 până la 3,96), similar cu cel asociat cu fumatul. Tutunul de mestecat singur a fost asociat cu un OR de 2,23 (95% CI, 1,41 până la 3,52), iar fumătorii care au mestecat și tutun au avut cea mai mare creștere a riscului (OR, 4,09; 95% CI, 2,98 până la 5,61). Fumatul pasiv a fost asociat cu o creștere gradată a riscului legat de expunere: OR = 1,24 (IC 95%, 1,17 până la 1,32) la persoanele care au fost cel mai puțin expuse (1 până la 7 ore/săptămână) și 1,62 (IC 95%, 1,45 până la 1,81) la persoanele care au fost cele mai expuse (> 221 ore/săptămână). Tinerii fumători actuali au avut cel mai mare PAR (58,3%; 95% CI, 55,0 la 61,6), iar femeile în vârstă cel mai scăzut (6,2%; 95% CI, 4,1 la 9,2). PAR pentru expunerea la fumatul pasiv mai mult de 1 oră/săptămână la fumătorii niciodată a fost de 15,4% (12,1 la 19,3).

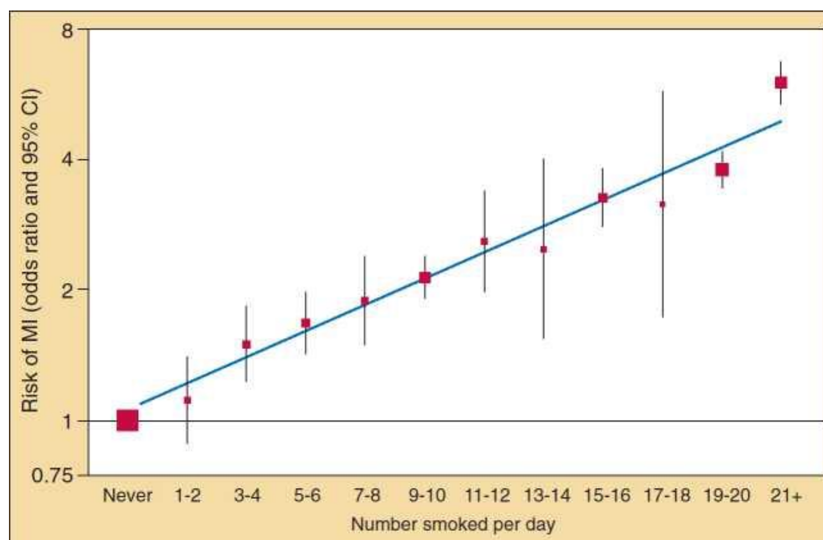


FIGURE 2-2 Risk of AMI with increasing number of cigarettes smoked compared with never-smokers. *(From Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al: Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: A case-control study. Lancet 2006;368:647-658.)*

Obezitatea

Analiza studiului INTERHEART a comparat trei markeri - raportul talie-șold, circumferința taliei și indicele de masă corporală (IMC) - pentru capacitatea lor de a prezice infarctul miocardic acut. [9]

Au fost observate variații izbitoare în proporția celor cu obezitate (IMC > 30 kg/m ^{2}) sau care erau supraponderali (> 25 kg/m ^{2}) în diferitele regiuni. Cu toate acestea, modelul dintre regiuni a fost diferit dacă datele pentru raportul talie-șold (WHR) au fost folosite pentru a defini obezitatea. Diferența dintre cazuri și martori a fost mai pronunțată cu WHR decât cu IMC.

IMC a arătat o asociere modestă și gradată cu IM (OR, 1,44; IC 95%, 1,32 până la 1,57, înainte de ajustare) care a fost redusă după ajustarea pentru WHR (OR, 1,12; IC 95%, 1,03 până la 1,22) și nesemnificativă după ajustarea pentru alți factori de risc (OR, 0,85% la IC, 0,85%, 1,22) 1.09). Pentru WHR, OR pentru fiecare chintilă succesivă a fost semnificativ mai mare cu fiecare quintilă, de la 1,15 (IC 95%, 1,05 la 1,26) în a doua chintilă la 2,53 (IC 95%, 2,31 la 2,74) în a cincea chintilă după ajustarea pentru vârstă, sex, regiune și fum. Circumferința taliei (OR ajustată, 1,77; IC 95%, 1,59 până la 1,97) și șoldului (OR, 0,73; IC 95%, 0,66 până la 0,80) au fost ambele semnificative după ajustarea pentru IMC *(P* < 0,0001, chintilele superioare vs. inferioare) și ajustarea circumferinței șoldului față de alți factori de risc după șold și WA. cele mai mici chintile, 1,75, 1,33 și, respectiv, 0,76). Zonele de sub curbele operatorului receptor ale IMC (0,559), circumferința taliei (0,571) și circumferința șoldului (0,554) au fost mai mici decât cele ale WHR (0,601).

Dintre cele trei măsuri comparate, IMC a arătat cea mai slabă asociere cu riscul de infarct miocardic în toate grupurile etnice, fără o relație semnificativă la sud-asiaticii, arabii și africanii de rasă mixtă.

Prin contrast, WHR a arătat o asociere semnificativă cu infarctul miocardic în toate grupurile etnice și a fost cel mai puternic marker în șase din cele opt grupuri etnice. Circumferința taliei a fost intermediară între WHR și IMC în asociere cu infarctul miocardic în majoritatea grupurilor etnice, în afară de chinezii și africanii de culoare, la care - circumferința taliei a fost cel mai puternic predictor. Astfel, un marker al obezității abdominale a fost mai bun decât IMC ca predictor al infarctului miocardic în toate grupurile etnice.

WHR a avut o asociere gradată și foarte semnificativă cu riscul de IM la nivel mondial. Redefinirea obezității bazată pe WHR în loc de IMC crește estimarea atributului IMA capabil de obezitate în majoritatea grupurilor etnice.

Lipide, lipoproteine și apolipoproteine

Analizele INTERHEART au descoperit că raportul apo B-apo A1 a avut cel mai mare PAR (54%), mai mare decât raportul dintre colesterolul total (TC) și colesterolul lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL-C) (32%) și cea mai mare OR pentru fiecare creștere cu 1 deviație standard (SD) (OR, 1,59; 1,953% la toți factorii de risc, 1,953, 1,953%, 1,953%, 1,953%). iar markerii lipidici măsurați. Pentru o creștere 1-SD, apo A1 a avut un OR semnificativ mai bun de 0,67 (IC 95%, 0,65 până la 0,70) în comparație cu HDL-C (OR, 0,85; CI 95%, 0,83 până la 0,88; *P* < 0,001); apo B și non-HDL-C au avut un OR de 1,32 (1,28 la 1,36) și respectiv 1,21 (1,17 la 1,24). Corecția pentru diluarea regresiei a crescut PAR pentru aceste rapoarte cu 10% până la 15%. Raportul apo B-apo A1 fără repaus alimentar este cel mai puternic indice lipoproteic al riscului de IAM. Acest lucru este valabil în întreaga lume, în toate grupurile etnice, în ambele genuri și la toate vârstele, reprezentând peste jumătate din aceste cazuri.

Modele alimentare

Tiparele alimentare au fost evaluate folosind un chestionar de frecvență calitativ al grupului de alimente (FGFQ) simplu, cu 19 articole. Acest FGFQ a fost conceput ca un chestionar generic care ar putea fi utilizat în multe țări, în ciuda diferențelor regionale în aportul unui anumit produs alimentar dintr-o categorie. Trei modele alimentare majore au fost identificate utilizând analiza factorială - orientală, occidentală și prudentă (cu conținut ridicat de fructe și legume). Produsele alimentare considerate a fi predictive (carne, gustări sărate, prăjeli) sau protectoare (fructe și legume cu frunze verzi, alte legume fierte sau crude) au fost utilizate pentru a genera un scor de risc alimentar (DRS).

A existat o asociere inversă între modelul prudent și riscul de IAM. Comparativ cu primul cuartil, OR ajustat pentru al doilea cuartil a fost 0,78 (95% CI, 0,69 la 0,88); a treia cuartilă, OR, 0,66 (IC 95%, 0,59 până la 0,75); și a patra quartila, OR, 0,70 (IC 95%, 0,61 până la 0,80; *P* pentru tendință < 0,001). Modelul vestic a arătat o asociere pozitivă cu riscul de IAM. Comparativ cu prima cuartilă, OR ajustat pentru a doua cuartilă a fost de 0,87 (IC 95%, 0,78 până la 0,98); a treia cuartilă, OR, 1,12 (IC 95%, 1,00 la 1,25) și a patra cuartilă, OR, 1,35 (IC 95%, 1,21 la 1,51; *P* pentru tendință < 0,001). Cu toate acestea, modelul oriental nu a demonstrat nicio relație cu AMI. Comparativ cu prima cuartilă, OR a lui a

scorul de risc alimentar (derivat din carne, gustări sărate, prăjeli, fructe, legume cu frunze verzi, legume gătite și alte legume crude) a crescut cu fiecare quartilă; a doua cuartilă OR a fost 1,29 (95% CI, 1,17 la 1,42), a treia quartila OR a fost 1,67 (95% CI, 1,51 la 1,83), iar a patra quartila OR a fost 1,92 (95% CI, 1,74 la 2,11; *P* pentru tendință < 0,001). PAR al IMA pentru primele trei quartile comparativ cu quartila inferioară a scorului de risc alimentar a fost de 30%. Un aport alimentar nesănătos, evaluat printr-un scor de risc alimentar simplu, crește riscul de IMA la nivel global și reprezintă aproximativ 30% din PAR.

Analize regionale

Asia de Sud

Asiaticii de Sud au rate ridicate de IMA la vârste mai mici (medie, 53,0 SD la 11,4 ani) în comparație cu indivizii din alte țări (medie, 58,8 SD la 12,2 ani; *P* < 0,001). Factorii de protecție au fost mai mici (exercițiul fizic, consumul zilnic de fructe și legume și consumul de alcool o dată/săptămână, 10,7% față de 26,9%), iar unii factori nocivi au fost mai frecventi (raportul apo B-apo A1, istoric de diabet). OR similar pentru factorii de risc a explicat un grad ridicat și similar de PAR în Asia de Sud în comparație cu alte țări. Atunci când sunt stratificați în funcție de vârstă, sud-asiații au avut mai mulți factori de risc la vârste mai mici de 60 de ani. După ajustarea pentru toți cei nouă factori de risc, probabilitatea predictivă de clasificare a unui pacient cu IAM ca fiind mai tânăr de 40 de ani a fost similară la indivizii din țările din Asia de Sud și cei din alte țări. Nivelurile mai ridicate ale factorilor de risc pot explica în mare măsură debutul mai devreme al IM la sud-asiaticii la vârste mai mici. [10]

America Latină

În această regiune, stresul psihosocial persistent, antecedentele de hipertensiune , fumatul curent, creșterea WHR și creșterea raportului apo B-apo A1 au fost asociate cu un risc mai mare de IMA. Consumul zilnic de fructe sau legume și exercițiile fizice regulate au redus riscul de IAM. Obezitatea abdominală, nivelurile anormale de lipide și fumatul au fost asociate cu PAR ridicate de 48,5%, 40,8% și, respectiv, 38,4%. Colectiv, acești factori de risc au reprezentat 88% din PAR. [11]

Africa

Relația dintre factorii de risc și IMA a fost investigată în Africa în trei subgrupuri etnice (negri, oameni de culoare și europeni și alți africani) și au fost comparate cu cele găsite în studiul general INTERHEART. S-a constatat că relațiile dintre factorii de risc obișnuiți pentru BCV și IMA sunt similare cu cele din studiul general INTERHEART. Modelarea a cinci factori de risc (antecedentele de fumat, istoricul de diabet zaharat, istoricul de hipertensiune, obezitatea abdominală și raportul apo B-apo A1) a condus la un PAR de 89,2% pentru IMA. Riscul de IMA a crescut odată cu veniturile și educația mai mari în grupul african african, spre deosebire de constatările din celelalte grupuri. Un istoric de hipertensiune arterială a evidențiat un risc mai mare de IM în grupul african african decât în grupul general INTERHEART. Factorii de risc cunoscuți pentru BCV au reprezentat aproximativ 90% din IM observate la populațiile africane, ceea ce este în concordanță cu studiul general INTERHEART. Gradienții contrastanți găsiți în clasa socioeconomică, modelele factorilor de risc și riscul de IAM în grupurile etnice sugerează că acestea se află în diferite etape ale tranziției epidemiologice. [12]

REZUMAT AL CONSTATĂRILOR

Constatările cheie ale studiului INTERHEART sunt rezumate în Caseta 2-1 . Nouă factori simpli de risc reprezintă peste 95% din PAR la nivel global, cu rezultate calitativ consistente pentru toate regiunile, grupurile etnice, genurile și grupele de vârstă. Cei puternici

CASETA 2-1 Constatări cheie

Rezumatul principalelor constatări

1. Nouă factori de risc simpli reprezintă peste 90% din PAR la nivel global.
2. Constatările sunt consistente în toate regiunile, grupurile etnice, genurile și grupele de vârstă.
3. Lipidele (raportul apo B-apo A1) și tutunul de fumat reprezintă aproximativ două treimi din riscul global de IAM.
4. Modificarea stilului de viață (dieta, creșterea activității fizice și renunțarea la tutun) are potențialul de a avea un impact global major.

Rezumatul constatărilor suplimentare

1. Măsurile simple ale simptomelor de stres și depresie au fost puternic asociate cu IM.
2. Toate formele de expunere la tutun, inclusiv fumatul de țigări sau beedies, tutun de mestecat și fumatul pasiv au o relație puternică și gradată cu MI.
3. Obezitatea abdominală, în special WHR, a fost un predictor mai bun al riscului de IAM decât IMC.
4. Raportul apo B-la-apo A1 care nu este a jeun a fost un predictor mai bun al IMA în comparație cu orice marker separat sau cu raportul TC/HDL.
5. Măsurile simple ale modelului alimentar și un scor de risc alimentar au arătat o relație puternică și gradată cu IMA.
6. Povara mai scăzută a IM la femei la vârste mai mici se explică în mare măsură printr-o povară mai mică a factorilor de risc.

Relația doză-răspuns observată subliniază impactul potențial major al modificării dietei, creșterii activității fizice și renunțării la tutun. Astfel, modificarea stilului de viață ar trebui să fie fundamentul eforturilor de prevenire.

Alte descoperiri noi de importanță includ următoarele:

1. Măsurile simple ale stresului, inclusiv stresul acasă sau la locul de muncă, stresul financiar, stresul asociat cu evenimente majore din viață și markerii depresiei, au fost puternic asociați cu riscul de IAM.
2. Toate formele de expunere la tutun, inclusiv fumatul de țigări sau beedies, tutun de mestecat și fumatul pasiv au o relație puternică și gradată cu AMI.
3. Obezitatea abdominală, în special WHR, a fost un predictor mai bun al riscului de IAM decât IMC.
4. Raportul apo B-la-apo A1 fără repaus a fost un predictor mai bun al IMA în comparație cu orice marker separat sau cu raportul TC/HDL.
5. Măsurile simple ale modelului alimentar și scorului de risc alimentar au arătat o relație puternică și gradată cu IMA.
6. Povara mai scăzută a IM la femei la vârste mai mici este explicată în mare măsură printr-o povară mai mică a factorilor de risc.
7. Constatările au fost universal aplicabile.

DIRECȚII VITORIALE

Principalele constatări ale studiului INTERHEART au fost că infarctul miocardic acut poate fi atribuit unor factori de risc cunoscuți. Acest lucru sugerează că accentul major în cercetare ar trebui să fie înțelegerea de ce factorii de risc cunoscuți se dezvoltă la unii indivizi și unele populații - căutarea cauzelor cauzelor - și identificarea abordărilor pentru a preveni dezvoltarea lor sau a le reduce. Este probabil ca cauzele societale, de mediu și biologice să contribuie la dezvoltarea factorilor de risc la populații și indivizi. O înțelegere a factorilor societăți care afectează dezvoltarea - factorilor de risc (de exemplu, urbanizarea, hrana și tutunul

20 de politici, schimbări în ocupație de la locurile de muncă consumatoare de energie la cele sedentare) ar putea duce la noi abordări de prevenire a dezvoltării factorilor de risc (prevenirea primordială), care, la rândul lor, ar putea reduce substanțial boala coronariană. În mod similar, înțelegerea factorilor din mediu (de exemplu, poluarea, planificarea urbană, utilizarea mașinii vs. transportul public sau mersul pe jos) ar putea duce la abordări diferite pentru creșterea activității fizice și reducerea obezității.

Cercetările de până acum asupra markerilor genetici ai CHD au fost dezamăgitoare. Cu toate acestea, având în vedere că nouă factori de risc 2 discutați reprezintă majoritatea cazurilor de CHD, poate fi strategic să încercăm să înțelegem asocierile genetice pentru fiecare dintre acești factori de risc, mai degrabă decât să relaționăm markerii genetici în mod independent cu CHD. Este foarte probabil ca orice marker genetic să-și exercite influența prin afectarea factorilor majori de risc. Astfel, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe interacțiunile genă-mediu care influențează factorii de risc. În ultimii ani, a existat o căutare de markeri de risc noi presuputivi (de exemplu, markeri inflamatori, homocisteină). Cei nouă factori de risc simpli descriși reprezintă majoritatea (> 95%) dintre PAR pentru IMA, așa că, chiar dacă unii dintre factorii de risc noi sunt predictori independenți efectivi ai IMA, rolul lor este probabil să fie modest, ca un factor de confuzie sau o consecință a acestor factori de risc. Prin urmare, este puțin probabil ca cercetările asupra factorilor de risc noi să identifice noi ținte terapeutice care vor modifica substanțial procesul de bază al aterosclerozei și trombogenezei.

REFERINȚE

1. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al: Investigatorii INTERHEART: Factori de risc pentru infarctul miocardic la femei și bărbați: Perspective din studiul INTERHEART. Eur Heart J 2008;29:932-940.
2. Mathers CD, Salomon JA, Ezzati M, et al: Global Burden of Disease and Risk Factors. New York, Oxford University Press, 2006.
3. Yusuf S Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Povara globală a bolilor cardiovasculare. Partea I: Considerații generale, tranziția epidemiologică, factorii de risc și impactul urbanizării. Circulation 2001;104:2746-2753.
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al: Povara globală a bolilor cardiovasculare. Partea a II-a: Variații ale bolilor cardiovasculare în funcție de grupuri etnice specifice și regiuni geografice și strategii de prevenire. Tiraj 2001;104:2855-2864.
5. Walldius G, Jungner I, Holme I și colab.: Apolipoproteină B ridicată, AI scăzută a apolipoproteinei și îmbunătățirea predicției infarctului miocardic fatal (studiu AMORIS): Un studiu prospectiv. Lancet 2001;3588:2026-2033.
6. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL și colab: Riscuri atribuibile populației de cancer esofagian și gastric. J Natl Cancer Inst 2003;95:1404-1413.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S și colab.: Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control. Lancet 2004;364:937-952.
8. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al: Consumul de tutun și riscul de infarct miocardic în 52 de țări în studiul INTERHEART: Un studiu caz-control. Lancet 2006; 368:647-658.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Obezitatea și riscul de infarct miocardic la 27.000 de participanți din 52 de țări: un studiu caz-control. Lancet 2005; 366:1640-1649.
10. Joshi P, Islam S, Pais P, et al: Factori de risc pentru infarctul miocardic precoce la sud-asiaticii în comparație cu indivizii din alte țări. JAMA 2007;297:286-294.
11. Lanas F, Avezuma A, Bautista LE și colab: Factori de risc pentru infarctul miocardic acut în America Latină: Studiul INTERHEART din America Latină. Tiraj 2007; 115:1067-1074.
12. Steyn K, Sliwa K, Hawken S și colab: Factori de risc asociați cu infarctul miocardic în Africa: Studiul INTERHEART Africa. Tiraj 2005;112:3554-3561.

CAPITOLUL 3

Rezultatele registrului de reducere a aterotrombozei pentru continuarea sănătății (REACH).

Telly A. Meadows, Deepak L. Bhatt și P. Gabriel Steg

Manifestările clinice ale bolii aterotrombotice includ accidente vasculare cerebrale și atacuri ischemice tranzitorii, ischemia critică a membrelor, angina pectorală și întregul spectru al sindroamelor coronare acute (Fig. 3-1). Beneficiile modificărilor stilului de viață și ale terapiilor agresive de reducere a riscului pentru prevenirea acestor evenimente ischemice sunt bine stabilite. [1-3] Studiile anterioare care investighează factorii de risc asociați cu aterotromboză au avut mai multe limitări, inclusiv limitarea la o singură zonă geografică sau grup etnic, un anumit subtip de aterotromboză (adică numai boala coronariană [CAD], numai boala cardiovasculară [CVD] sau boala arterială periferică [PAD]) și numai acei pacienți care participau la studii clinice. Obiectivele . ***Reducerea registrului*** Aterotrombozei pentru continuarea ***sănătății*** (REACH) au fost mai multe, inclusiv o investigație a factorilor de risc aterotrombotici tradiționali și emergenti și o comparație a modalităților de tratament la indivizi ***cu*** diferite profiluri de factori de risc **.** În plus, registrul a permis o evaluare globală a extinderii aterotrombozei și a rezultatelor clinice asociate acesteia într-o populație diversă din punct de vedere geografic și etnic, considerată cu risc ridicat pentru sau cu boală aterotrombotică stabilă. [4] Foarte important, rezultatele au urmărit să ofere o reflectare precisă, contemporană, a practicii reale din lumea reală.

internațional, prospectiv, observațional a înscris în perioada decembrie 2003 până în iunie 2004 un total de 67.888 de pacienți ambulatori cu vârsta de 45 de ani sau mai mult din 44 de țări, constând din 5473 de cabinete de medici. [4] Populația de pacienți a inclus indivizi cu trei sau mai mulți factori de risc aterotrombotic și pacienți cu CAD, BCV sau PAD stabilite. Rata bolii polivasculare simptomatice a fost de 15,9% la cei cu aterotromboză stabilită (Fig. 3-2).

Factorii de risc ar putea include diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fumatul, vârsta înaintată, stenoza asimptomatică a arterei carotide 70% sau mai mult, nefropatia diabetică și indicele glezne-brahial scăzut (ABI < 0,9). Datele de referință colectate la fiecare participant la înscriere au inclus informații demografice, statutul de angajare, istoricul medical, factorii de risc și terapiile medicale. Evenimentele clinice, datele privind spitalizările, statutul de angajare și tratamentele medicale au fost înregistrate la 1 și 2 ani de urmărire.

DEMOGRAFIA DE BAZĂ ȘI TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC TRADIȚIONALI

Prevalența factorilor de risc clasici pentru CAD, BCV și PAD a fost constantă la nivel mondial și a inclus rate ridicate de hipertensiune arterială, diabet zaharat și hiperlipidemie. [5-8] Hipertensiunea arterială a fost cel mai răspândit factor de risc, întâlnit la 81,8% din populație. Proporția participanților cu hiperlipidemie a fost de 72,4%, iar 44,3% dintre pacienți aveau diabet zaharat. Deși nu este la fel de comun ca acești trei factori de risc, registrul a relevat amploarea globală a obezității (rata globală de 29,9%, așa cum este definită de indicele de masă corporală [IMC]; 46,5%, așa cum este definită de circumferința taliei) și a confirmat apariția sa ca o problemă majoră de îngrijire a sănătății la nivel mondial. Deși similară în majoritatea localităților geografice, rata obezității a fost cea mai mare în America de Nord, având o rată alarmantă de 36,5%. Această constatare ar trebui să servească drept notificare prealabilă pentru întreaga lume, în special pentru țările în curs de dezvoltare, cu privire la importanța educației pacienților și a medicului cu privire la măsurile de stil de viață pentru a combate această epidemie în creștere.

Registrul REACH a demonstrat, de asemenea, diferența actuală între practica clinică actuală și tratamentele recomandate de ghiduri pentru pacienții cu sau cu risc de boală aterotrombotică (Fig. 3-3). Acest decalaj a fost universal prezent în întreaga lume, indiferent de subtipul bolii sau de specialitatea medicului. Ratele hipertensiunii subtratate , hiperglicemiei nediagnosticate și glicemiei insuficiente (la persoanele care nu sunt cunoscute ca fiind diabetice) au fost de 50%, 4,9% și, respectiv, 36,5%. [5] În mod similar, ratele nivelurilor crescute de colesterol la momentul inițial au fost la fel de impresionante, diferite

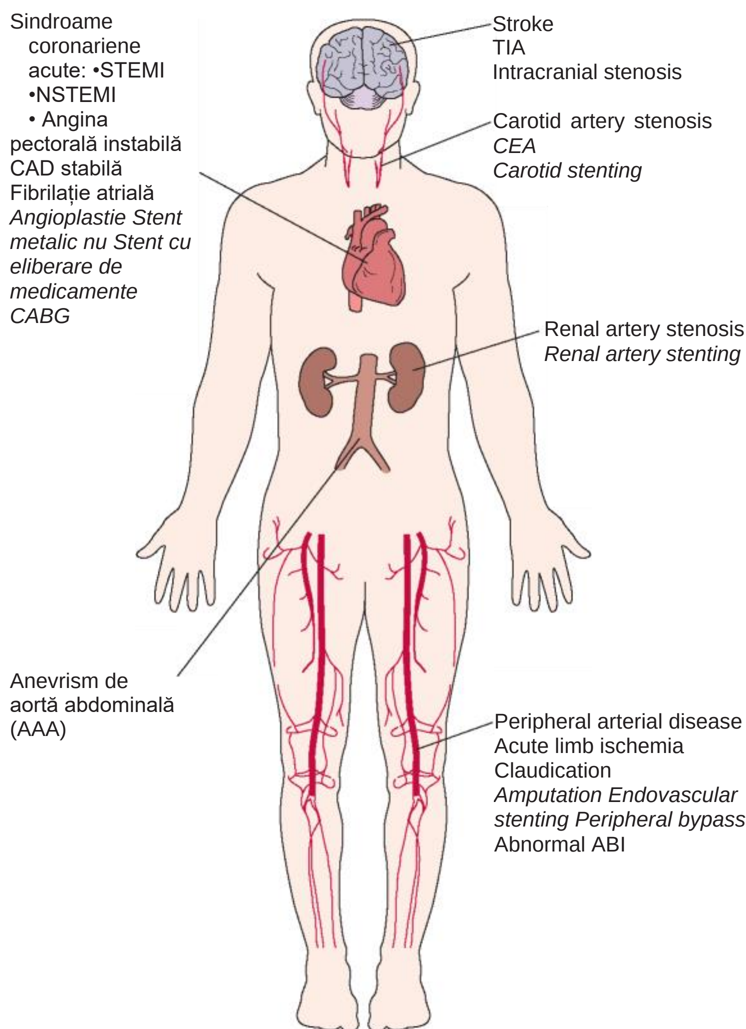


FIGURA 3-1 Manifestări clinice ale bolii aterotrombotice. CEA, endarterectomie carotidiană; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. *(Din Meadows TA, Bhatt DL. Aspecte clinice ale inhibitorilor trombocitelor și formării trombilor. Circ Res 2007;100:1261-1275.)*

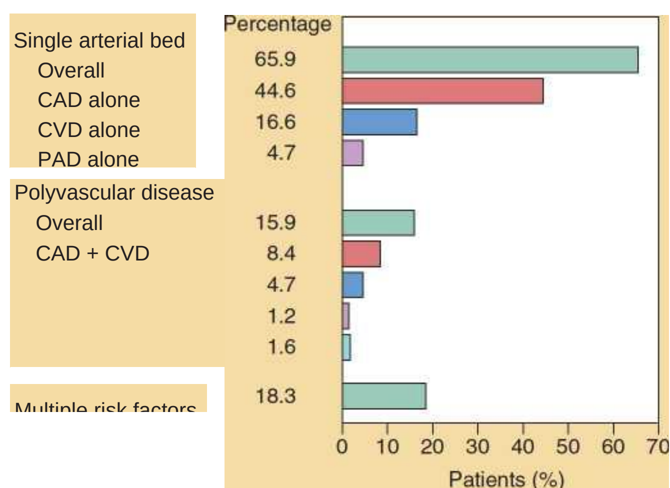


FIGURA 3-2 Prevalența bolilor polivasculare în registrul REACH. *(Din Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.: Prevalența internațională, recunoașterea și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții ambulatori cu aterotromboză. JAMA 2006;295:180-189. Copyright © 2006, Asociația Medicală Americană. Toate drepturile rezervate.)*

printre regiunile geografice de la 644444% din Europa de Est. Utilizarea generală a statinelor a fost de 69,4%; cu toate acestea, aceasta a diferit în funcție de subtipul bolii, variind de la 56,4% la cei cu boală vasculară cerebrală până la 76,2% la cei cu boală coronariană. Utilizarea terapiei antiplachetare a fost de 78,6% în populația totală, în timp ce doar 53,9% dintre acei pacienți cu risc de

boală aterotrombotică au urmat această terapie. Deși utilizarea medicamentelor a fost suboptimă la nivel mondial, au existat anumite variații de utilizare în funcție de locația geografică și de medic . specialitate. Prescrierea terapiei cu statine a variat de la 44,6% în Japonia până la 82,4% în Orientul Mijlociu. Dintre medici, cardiologii au fost cel mai probabil să prescrie statine și terapie antiplachetă.

Diferențele dintre terapiile recomandate de ghid și îngrijirea din lumea reală a pacienților cu boală aterotrombotică stabilită au fost ușor diminuate la acei indivizi cu antecedente de revascularizare. Printre cei 18.467 de pacienți din registrul REACH cu antecedente de atac ischemic tranzitoriu (AIT) sau accident vascular cerebral ischemic, a existat o utilizare semnificativ crescută a agenților antiagregante plachetare (odds ratio [OR], 1,6; interval de încredere [IC] 95%, 1,3 până la 1,5; $P < 0,0008$; OR, 1,5%; 1,6 până la 2,0; $P < 0,0001$) la cei care au avut antecedente de endarterectomie carotidiană. [9] În mod similar, la cei 40.450 de pacienți cu CAD stabilită, utilizarea terapiilor medicale preventive secundare a fost influențată de istoricul de revascularizare coronariană a pacientului. [10] La cei cu a

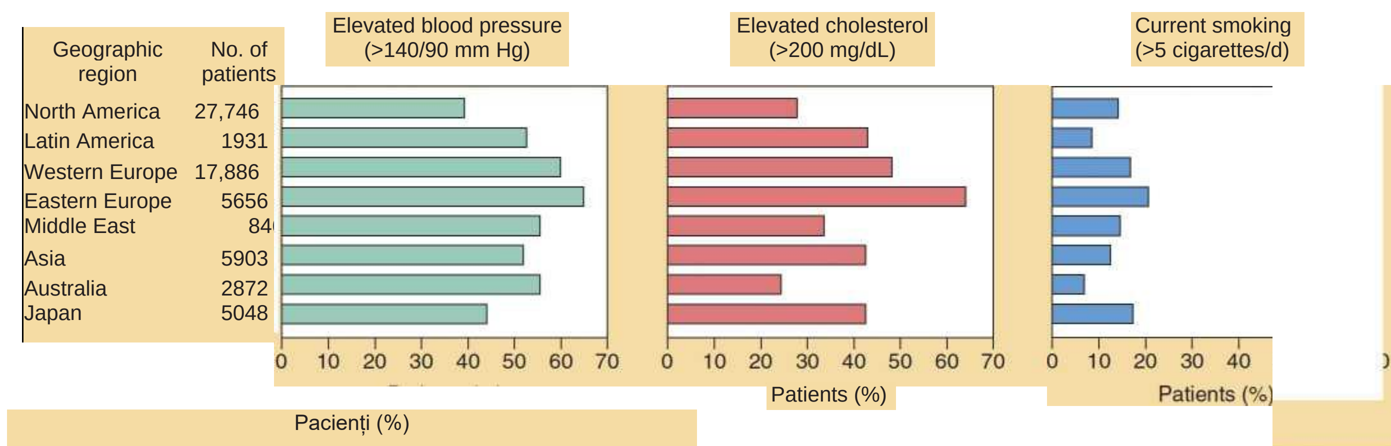


FIGURE 3-3 Global undertreatment of cardiovascular risk factors in the REACH registry. *(From Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al; International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295:180-189. Copyright © 2006, American Medical Association. All rights reserved)*

Pentru a converti colesterolul în mmol/L, înmulțiți cu 0,0259.

antecedente de bypass coronarian (CABG) sau intervenție coronariană percutană (PCI), utilizarea terapiei antiplachetare și a terapiei hipolipemiante a fost semnificativ mai mare decât cea observată la cei fără antecedente de nicio procedură de revascularizare coronariană. Deși antecedentele de revascularizare în aceste subgrupuri specifice de pacienți s-au tradus într-o mai bună conformitate cu terapiile preventive secundare recomandate, utilizarea lor generală a rămas încă suboptimă.

Din cauza întârzierilor de înscriere, datele de referință despre participanții din Japonia au fost analizate separat de datele din restul Asiei și publicate ulterior. [11] Deși pacienții japonezi din registru au împărtășit multe asemănări cu populația globală, au existat câteva distincții semnificative observate în această populație. Pacienții japonezi recrutați în REACH au avut rate mai mari de boală cerebrovasculară decât cohorta globală (39,2% față de 27,8%). Când se utilizează definițiile prezentate de Programul Național de Educație pentru Colesterol (NCEP), ratele obezității în Japonia au fost semnificativ mai mici decât cele observate în America de Nord (10,6% față de 36,5%). Cu toate acestea, ratele de obezitate japoneze au crescut la 42,1% odată cu aplicarea ghidurilor japoneze pentru obezitate (circumferința taliei, > 85 cm pentru bărbați; > 90 cm pentru femei). [11]

Atât utilizarea, cât și tipul de terapii preventive secundare prescrise de medicii japonezi au fost net diferite de cele văzute în altă parte. Utilizarea oricărui agent antiagregant plachetar pentru prevenirea primară a fost semnificativ mai mică în Japonia decât cea observată la nivel mondial (21,3% față de 53,9%). [11] În mod similar, utilizarea aspirinei la pacienții cu boală aterotrombotică stabilită a fost, de asemenea, mai mică în Japonia, comparativ cu restul cohortei REACH (54,7% față de 67,4%), în timp ce utilizarea altor agenți antiplacă a fost mai mare în Japonia decât în alte părți (31,1% față de 24,7%). Pe lângă aceste diferențe cu terapia cu aspirină, a existat, de asemenea, o diferență marcată în utilizarea agenților hipolipemianți, inclusiv statine, în Japonia în comparație cu cohorta globală (50,8% față de 75,2%).

Printre pacienții din SUA cu PAD în registrul REACH, au apărut, de asemenea, diferențe specifice etnice în rata și tratamentul factorilor clasici de risc cardiovascular. [12] În Statele Unite, afro-americanii cu PAD au avut mai multe șanse de a avea hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate morbidă și PAD izolat decât omologii lor albi. Deși afro-americanii cu PAD aveau mai multe șanse de a avea unii factori de risc pentru ateroscleroză, ei erau mai susceptibili de a avea hipertensiune arterială necontrolată (tensiune arterială [TA] > 140/90 mm Hg, 54,9% vs. 38,1%; $P < 0,0001$) și hiperlipidemie (colesterol > 200 mg/dL, vs. 4,9% *PAD ;* .0001) decât albii nehispanici cu PAD. În ciuda acestor diferențe , au existat rezultate cardiovasculare similare între ele

aceste două grupuri la un an de urmărire. Probabil, aceste diferențe în subtratarea tensiunii arteriale și a colesterolului s-ar traduce în rezultate clinice adverse dacă sunt prezente în mod persistent pe o perioadă mai lungă de timp.

REZULTATE CLINICE

Rezultatele clinice observate în registrul REACH au ilustrat - ramificațiile unei boli aterosclerotice stabile. Datele privind rezultatele pe un an au fost disponibile pentru 95,2% dintre participanții înscriși inițial în registru. [13] În general, rata deceselor cardiovasculare (CV), infarctului miocardic (IM) sau accidentului vascular cerebral la 1 an a fost de 4,24% (Fig. 3-4). În ciuda utilizării pe scară largă, deși suboptimă, a terapiilor medicale contemporane, persoanele cu boală aterotrombotică stabilită au avut o șansă de 1 din 7 de a avea un eveniment major (deces CV, IM și accident vascular cerebral) sau spitalizare pentru un eveniment sau procedură de revascularizare în decurs de 1 an. Mortalitatea cardiovasculară a fost cea mai mare la pacienții cu PAD, cu o rată a evenimentelor pe 1 an de 2,51%. Pacienții cu CAD au avut cele mai mari rate de IM nonfatal (1,44%), în timp ce cei cu BCV au avut cele mai mari rate de accident vascular cerebral nonfatal (3,70%) la 1 an. A existat o rată a evenimentelor de 5% la 1 an pentru revascularizarea coronariană la cei cu CAD, în timp ce mai mult de 10% dintre pacienții cu PAD au necesitat o procedură de revascularizare a extremităților inferioare sau amputare în decurs de 1 an. Impactul socioeconomic al bolii aterotrombotice este de asemenea substanțial. La o urmărire de 1 an, aproape 50% dintre persoanele angajate la momentul inițial care au suferit un eveniment ischemic nu mai lucrau.

Registrul a arătat, de asemenea, cum amploarea poverii bolii aterosclerotice afectează riscul unui individ pentru evenimente ischemice. Având în vedere suprapunerea semnificativă între implicarea bolii în diferite paturi vasculare, pacienții cu ateroscleroză din mai multe teritorii vasculare au fost numărați în mai multe grupuri. De exemplu, un pacient cu un istoric documentat de infarct miocardic și accident vascular cerebral la momentul înscrierii în registru ar fi luat în considerare atât în grupul CAD, cât și în grupul BCV în analiza datelor. Analiza riscului încrucișat, definit ca riscul unui eveniment ischemic într-un pat arterial separat de cei afectați la momentul înscrierii, a fost realizată prin evaluarea unor cohorte predefinite cu roză aterosclei izolat la un singur pat vascular sau mai multe paturi arteriale (Tabelul 3-1). Deși riscul de deces CV, IM sau accident vascular cerebral la 1 an a fost de 4,69% pentru acei pacienți cu CAD, PAD sau BCV stabilite, cei cu factori de risc multipli au avut doar rate de evenimente mai mici de jumătate (2,15%) din cei observați la cei cu boală simptomatică. [13] Rata deceselor CV, IM sau accident vascular cerebral a crescut brusc cu o sarcină mai extinsă a aterotrombozei, de la 2,2%

TABLE 3—1 I Cardiovascular Event Rates at 1 Year by Vascular Bed Involvement (%)

Event	Single Arterial Bed	CAD Only	CVD Only	PAD Only	Polyvascular Disease	CAD + CVD	CAD + PAD	PAD + CVD	CAD + PAD + CVD
CV death	1.58	1.58	1.62	1.37	2.78	2.40	3.23	2.15	3.93
Nonfatal MI	1.12	1.37	0.51	1.00	1.60	1.72	1.49	1.08	1.83
Nonfatal stroke	1.54	0.86	3.60	0.81	3.07	3.54	1.24	4.93	4.39
CV death, MI, or stroke	4.07	3.64	5.54	3.06	7.05	7.35	5.54	7.76	9.21

*Adjusted for gender and age.
Adapted from Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197-1206.

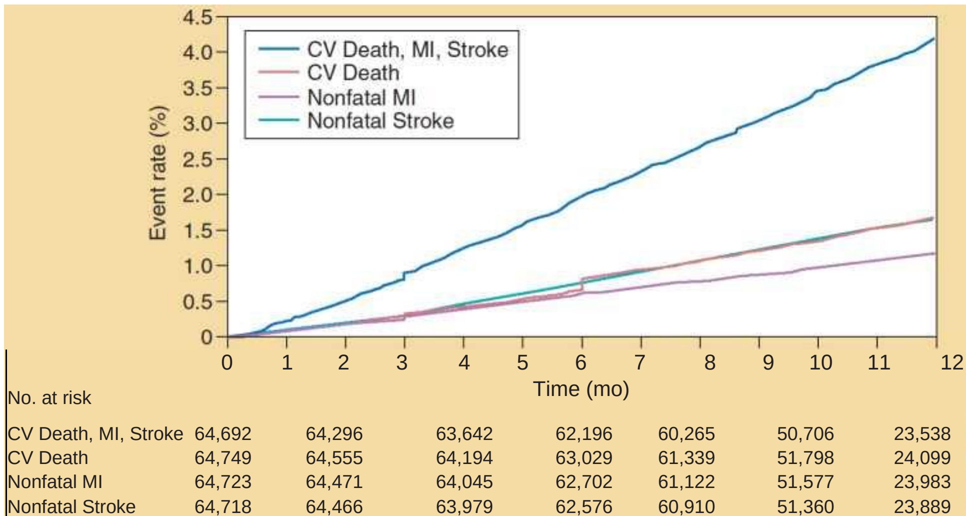


FIGURE 3-4 One-year cardiovascular event rates in the REACH registry. *(From Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197-1206. Copyright © 2007, American Medical Association. All rights reserved.)*

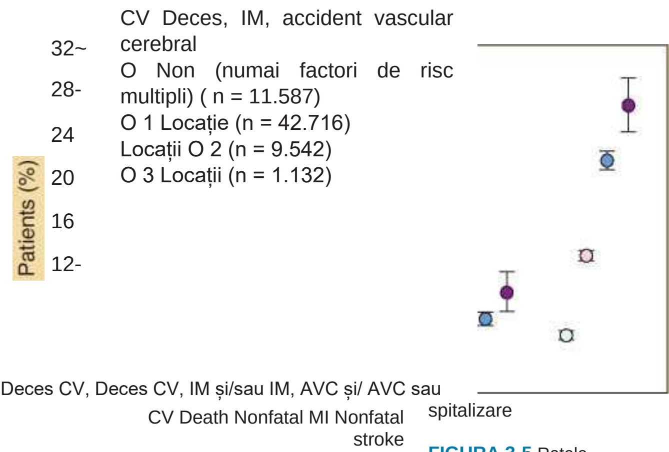


FIGURA 3-5 Ratele evenimentelor cardiovasculare în funcție de sarcina aterosclerozei în registrul REACH. *(De la Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al: One-an cardiovascular rate rates in ambulatorii cu aterotromboză. JAMA 2007;297:1197-1206. Copyright © 2007, American Medical Association. Toate drepturile rezervate.)*

la pacienții cu factori de risc doar la 9,2% la pacienții cu boală stabilită în toate cele trei localizări vasculare (Fig. 3-5). La persoanele cu boală aterotrombotică stabilită, cei cu boală izolată pe un singur pat vascular au avut aproximativ jumătate din rata evenimentelor CV majore, comparativ cu cei cu boală polivasculară. Datorită preponderenței evenimentelor ischemice, utilizarea agresivă a terapiilor medicale pentru a atinge obiectivele țintă stabilite este primordială la pacienții cu boală aterotrombotică stabilită, în special la cei cu boală polivasculară.

Deși rezultatele cardiovasculare au fost similare în diferitele regiuni geografice studiate în registru, au existat unele variații (Tabelul 3-2). Cele mai scăzute rate de deces cardiovasculare și infarct miocardic au fost observate la pacienții din Japonia, în timp ce regiunea cu cea mai scăzută rată de accidente vasculare cerebrale nonfatale a fost Australia. În comparație cu restul Asiei, Japonia a avut în general rate mai mici pentru toate evenimentele. În general, Europa de Est a avut cea mai mare rată combinată de deces CV, IM sau accident vascular cerebral la un an, la 7,62%, iar Australia a avut cea mai scăzută rată a acestui punct final triplu combinat, la 3,13%. Cu toate acestea, punctul final combinat de deces CV, IM sau accident vascular cerebral a depășit rata așteptată de 3% a evenimentelor pe un an în fiecare regiune geografică studiată.

Având în vedere calitățile inerente ale unei analize de registru, există mai multe limitări ale studiului REACH. [5,13,14] Validitatea externă a acestui studiu poate fi oarecum limitată, în special pentru că acesta a fost un registru care nu se bazează pe populație. Chiar dacă medicilor li s-a cerut să recruteze pacienți consecutivi, este dificil să se stabilească impactul părtinirii de recrutare. Spre deosebire de studiile controlate randomizate, registrul nu a ținut evidența conformității cu aceste instrucțiuni prin utilizarea jurnalelor de bord. Conformitatea și contraindicațiile la terapiile farmacologice nu au fost, de asemenea, documentate, ceea ce limitează estimarea influenței acesteia asupra utilizării medicamentelor sau a lipsei acestora. În mod similar, impactul limitărilor economice asupra acestor aceleași probleme nu a fost luat în considerare în ansamblu

TABLE 3—2 (Cardiovascular Outcomes at 1 Year by Geographic Region (%)

Event	Global	North America	Latin America	Western Europe	Eastern Europe	Middle East	Asia	Australia	Japan
					Region				
CV death	1.65	1.50	2.23	1.75	2.90	2.71	2.04	1.41	0.74
Nonfatal MI	1.14	1.29	0.96	1.07	1.25	2.66	0.82	0.91	0.80
Nonfatal stroke	1.66	1.18	2.74	1.53	3.78	2.21	2.60	0.94	1.80
CV death, MI, or stroke	4.24	3.70	5.76	4.14	7.62	6.99	5.27	3.13	3.22

*Adjusted for gender and age.
Adapted from Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197-1206.



constatări. În ciuda amplorii locațiilor geografice și amploarea diversității etnice incluse în setul de date, au existat zone importante care nu au fost incluse și/sau subreprezentate în registru, cum ar fi populațiile chineze și africane. De asemenea, există posibilitatea unei respectări sporite a terapiilor și intervențiilor recomandate de ghid de către acei medici și subiecți care au ales să participe la registru - comparativ cu cei care nu au făcut această alegere. Cu toate acestea, acest lucru ar fi dus probabil la o subestimare atât a ratelor evenimentelor observate la 1 an, cât și a subtratamentului factorilor de risc aterosclerotic observați la momentul inițial. Chiar dacă ratele de urmărire au fost impresionante pentru dimensiunea și amploarea internațională a registrului, a existat o pierdere de 5% a ratei de urmărire la 1 an, ceea ce teoretic ar fi putut duce la erori minore de calcul în estimările ratei evenimentelor. [13]

Pe scurt, registrul REACH a demonstrat că există decalaje considerabile între utilizarea recomandată a terapiilor și intervențiilor de reducere a riscurilor și practica actuală reală în lumea reală. Dintr-o perspectivă globală, factorii tradiționali de risc cardiovascular sunt prezenți în mod constant și reprezintă cea mai mare proporție de risc pentru boala aterotrombotică. Cu toate acestea, epidemia de obezitate în continuă creștere care afectează în prezent națiunile industrializate ale lumii, în special America de Nord, aproape că garantează apariția sa ca o cauză majoră a bolii aterotrombotice la scară globală. În ciuda acestor fapte, un număr substanțial de indivizi nu au fost la obiectivele vizate pentru tensiunea arterială, colesterolul, glucoza sau greutatea lor. Deși considerate a fi o cohortă „stabilă" de pacienți ambulatori cu boală aterotrombotică, evenimentele ischemice pe termen scurt la această populație au fost relativ mari, în special la cei cu boală polivasculară. Scleroza ateroscleroza este un proces sistemic care se poate manifesta pe orice teritoriu vascular din organism. Ca rezultat, indivizii despre care se crede că au boala izolată într-un singur pat vascular particular prezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate din cauza evenimentelor ischemice care apar în alte teritorii vasculare probabil neafectate. Ca atare, medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de necesitatea unei abordări mai cuprinzătoare a tratamentului bolilor aterotrombotice. Trebuie să existe un efort de colaborare din partea diferiților specialiști pentru a îmbunătăți gradul de conștientizare a pacientului, educația și aderarea la terapiile stabilite bazate pe dovezi, în speranța de a preveni efectele negative ale CAD, BCV și PAD la această populație deosebit de susceptibilă.

REFERINȚE

1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN și colab.: linii directoare AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare din 2006 aprobată de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. J Am Coll Cardiol 2006;47:2130-2139.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM și colab.: Eficacitatea și siguranța tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de participanți în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2005;366:1267-1278.
3. Meadows TA, Bhatt DL: Aspecte clinice ale inhibitorilor trombocitelor și formării trombilor. Circ Res 2007;100:1261-1275.
4. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG și colab: The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: O investigație internațională, prospectivă, observațională la subiecții cu risc de apariție a evenimentelor aterotrombotice-design de studiu. Am Heart J 2006;151: 786e1-786e10.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al: Prevalența internațională, recunoașterea și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții ambulatori cu aterotromboză. JAMA 2006;295:180-189.
6. Morrell JM, Kassianos GC, Investigatorii Registrului REACH: Date de referință de la filiala din Regatul Unit a Registrului REACH. Br J Cardiol 2007;14:153-159.
7. Cheng TJ, Hsieh YK, Ryu SJ și colab.: Subrecunoașterea și subtratamentul bolilor aterotrombotice: date de referință din Registrul REACH din Taiwan. J Formos Med Assoc 2007;106:548-557.
8. Bhatt DL, Steg PG: Atingerea unor noi culmi în managementul bolii. Br J Cardiol 2007;14:190.
9. Touze E, Mas JL, Rother J și colab.: Impactul endarterectomiei carotide asupra prevenției secundare medicale după un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitoriu: Rezultatele registrului de reducere a aterotrombozei pentru sănătate continuă (REACH). Stroke 2006;37:2880-2885.
10. Steinberg BA, Steg PG, Bhatt DL și colab.: Comparații ale terapiilor recomandate de ghid la pacienții cu boală coronariană documentată cu intervenție coronariană percutanată versus bypass coronarian versus numai terapie medicală (din Registrul internațional REACH). Am J Cardiol 2007;99:1212-1215.
11. Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al: Prevalența, conștientizarea și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu risc crescut de aterotromboză în Japonia. Circ J 2007;71:995-1003.
12. Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al; Investigatorii Reach Registry: Rezumat 3430: Diferențele etnice în prevalența și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienții ambulatori cu boală arterială periferică: Perspective din Registrul REACH. Circula tion 2007;116:II-775.
13. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW și colab.: Ratele evenimentelor cardiovasculare pe un an la pacienții ambulatori cu aterotromboză. JAMA 2007;297:1197-1206.
14. McDermott MM: Pandemia internațională a bolilor cardiovasculare cronice. JAMA 2007;297:1253-1255.

CAPITOLUL 4

Perspectivă istorică și lecții învățate din Euro Heart Surveys on Acute Coronary Syndromes

David Hasdai, Anselm K. Gitt și Jean-Pierre Bassand

Programul Euro Heart Survey a fost lansat de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în jurul anului 2000 pentru a evalua variațiile în managementul și tratamentul bolilor cardiovasculare (CVD) în Europa, în special în ceea ce privește procedurile de diagnosticare și tratamente. Atât incidența bolilor cardiovasculare, cât și accesul la îngrijiri medicale sunt foarte variabile în întreaga Europă. Rapoartele au arătat că, pentru o anumită grupă de vârstă, riscul de a muri din cauza BCV a fost de cinci ori mai mare în țările din estul Europei în comparație cu țările din vestul Europei, cum ar fi Franța, Italia sau Spania (Fig. 4-1). [1] Această diferență uriașă în prevalența BCV este legată de mai mulți factori, inclusiv de prevalența mai mare a factorilor de risc, cum ar fi fumatul, hipertensiunea, obezitatea și diabetul în populațiile din estul Europei, comparativ cu cele din vestul Europei . Numitorul comun al acestei incidențe mai mari a factorilor de risc și BCV este probabil condițiile economice nefavorabile. Prin urmare, țările în care incidența bolilor cardiovasculare este cea mai mare sunt și cele care oferă cea mai puțin adecvată îngrijire medicală cetățenilor lor. Diferențele în rata BCV și dinamica acestei rate în timp au fost înregistrate în mai multe rapoarte coordonate de CES. [2, 3] Aceste rapoarte au arătat în mod constant că, pe măsură ce populația europeană îmbătrânește, mai mulți oameni supraviețuiesc unei prime manifestări de BCV, în special bolii coronariene (CAD). În mod similar, numărul persoanelor care suferă de BCV și care necesită tratament crește constant în timp. Dacă rata de ieșire din spital cu un diagnostic primar de BCV, cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară este luată ca un indicator al poverii BCV în Europa, se pare că a existat o creștere treptată și constantă de la începutul anilor 1990. Rata standardizată a mortalității prin BCV este în scădere la bărbați și femei în Europa, dar există o tendință de creștere în țările Comunității Statelor Independente (CSI; vezi Fig. 4-1). (CSI este alcătuită din fostele republici sovietice.)

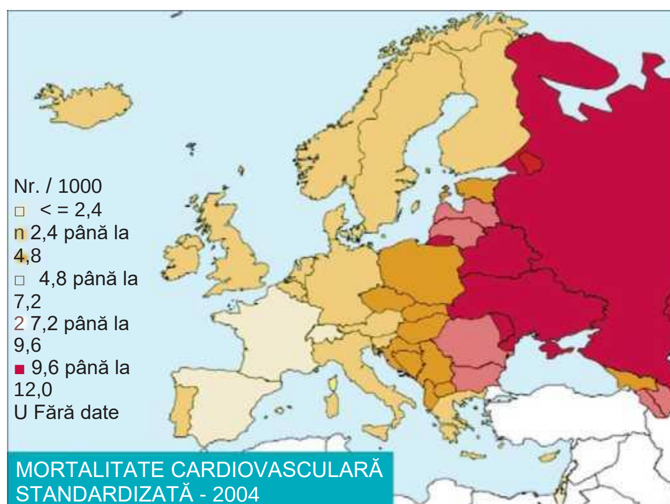
Din 1990, numărul de ieșiri din spital pentru BCV în populația europeană a crescut cu 26%, de la 20,8 la 26,3/1000. Această creștere a fost mai accentuată în țările est-europene și, într-o măsură mai mică, în țările din Uniunea Europeană (12 membri, sau noua UE extinsă, cu 15 membri). In aceeasi perioada, numarul externarilor pentru cardiopatia ischemica a crescut cu 29% si pentru boala cerebrovasculara cu 41%.*

Programul Euro Heart Survey colectează date în toată Europa în multe domenii ale cardiologiei (de exemplu, sindromul coronarian acut [SCA], insuficiența cardiacă, intervenția coronariană percutanată [PCI], revascularizare, fibrilația atrială, boala valvulară cardiacă, bolile cardiace congenitale). Participarea la sondaje este voluntară și nu există stimulente financiare pentru centrele sau investigatorii participanți. În mod ideal, programul Euro Heart Survey ar fi reprezentativ pentru întreaga Europă, dar este clar că în multe țări participă doar cele mai bune spitale, astfel încât datele ar putea prezenta o imagine mai optimistă decât realitatea. Cu fiecare anchetă ulterioară, logistica a fost modernizată și îmbunătățită treptat, trecând de la formularele de raportare de caz pe hârtie (CRF) în primele sondaje la CRF-uri electronice online, un sistem de colectare a datelor online care oferă fiecărui centru acces la propriile date și comparații cu centrele de egalitate.

Acest capitol prezintă datele colectate în trei anchete consecutive efectuate la începutul anilor 2000, 2004 și 2007. Primele două anchete au fost realizate pe o perioadă fixă de timp. Ultimul sondaj este încă în desfășurare și se transformă într-un registru permanent.

În 2000, ESC cuprindea 47 de țări din Europa și din bazinul mediteranean. Pentru a delimita caracteristicile, tratamentele și rezultatele pacienților cu SCA tratați în țările membre reprezentative ale ESC și, în special, pentru a examina aderarea la ghidurile de practică curente, ESC a sponsorizat Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS; EHS ACS-I), un studiu prospectiv al țărilor membre ESC. Perioada de înscriere a fost planificată de la 4 septembrie până la 31 decembrie 2000, dar a fost prelungită până la 15 mai 2001, colectarea datelor începând cu începutul anului 2001 în unele țări.

Pe parcursul perioadei de studiu au fost testați 14.271 de pacienți, dintre care 10.484 au fost diagnosticați în final cu SCA. Diagnosticul inițial pentru acești pacienți a fost SCA cu supradenivelare ST în 42,3%, SCA fără supradenivelare ST în 51,2% și SCA cu supradenivelare.



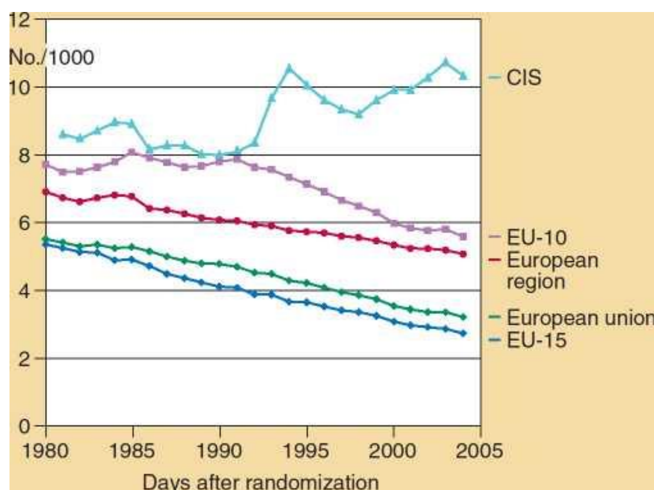


FIGURE 4-1 A, Standardized cardiovascular mortality among men in 2004. **B,** Evolution of mortality in men from cardiovascular disease in Europe from 1980 to 2005. CIS, 12 countries of the Commonwealth of Independent States (12 of 15 countries of the former Soviet Union—Armenia, Azerbaijan, Belarus, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Republic of Moldova, Russian Federation, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan); European Union (EU), 25 member states (Austria, Belgium, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom); EU-10, 10 member states that joined the EU from May 1, 2004 (Cyprus, Czech Republic, Estonia, Hungary, Latvia, Lithuania, Malta, Poland, Slovakia, Slovenia); EU-15, 15 member states of the EU prior to May 1, 2004 (Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Luxembourg, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, United Kingdom); European Region: 52 member states of the WHO European Region.

SONDAJE EUROPEANĂ: ACUT

SIndroamele coronariene I și II un model electrocardiografic nedeterminat în 6,5%. În total, 32,8% dintre pacienți au avut un diagnostic final de infarct miocardic acut cu undă Q (IMA), 25,3% IAM fără undă Q și 41,9% angină instabilă (UA). [4]

Pacienții au fost înrolați în 65 de grupuri (103 spitale) — 65% în spitale academice, 77% în spitale cu laboratoare de cateterizare și 57% în spitale cu facilități de chirurgie cardiacă. Marea majoritate a pacienților cu SCA cu supradenivelare a ST au fost internați inițial în unități de îngrijire coronariană sau într-o secție de cardiologie generală, doar o minoritate de pacienți fiind internați în secțiile de medicină internă. Pacienții cu SCA cu alte modele electrocardiografice au avut mai mult de două ori mai multe șanse de a fi internați în secțiile de medicină internă. Durata mediană (percentile 25, 75) a spitalizării a fost de 8 (5, 12) zile pentru toți pacienții, 8 (5, 12) pentru pacienții cu supradenivelare ST, 7 (4, 12) zile pentru pacienții fără supradenivelare ST și 8 zile (5, 13) pentru pacienții cu un model electrocardiografic nedeterminat. Când a fost analizată pe baza diagnosticului final, durata spitalizării a fost de 7 (4, 12) zile pentru pacienți

 cu UA, 7 (5, 11) zile pentru pacienții cu IAM fără undă Q și 8 (5, 13) zile pentru pacienții cu IAM cu undă Q.

Angiografia coronariană a fost efectuată la aproximativ jumătate din cohorta anchetei în timpul spitalizării inițiale. ICP au fost efectuate mai frecvent la pacienții cu SCA cu supradenivelare.

Dintre pacienții cu SCA cu supradenivelare de ST, 55,8% au primit orice formă de terapie de reperfuzie, 20,7% au primit PCI primară și 35,1% au primit terapie fibrinolitică. În rândul pacienților cu SCA cu supradenivelare a ST care au fost supuși terapiei de reperfuzie, timpul median (percentilele 25, 75) de la debutul simptomelor până la sosirea în camera de urgență a fost de 176 de minute (90, 465), iar timpul median de la sosire la camera de urgență până la terapia de fuziune a fost de 59 de minute (30, 400 minute până la inițiere) . de terapie fibrinolitică și 93 de minute (60, 170) până la prima umflare a balonului. Dintre pacienții supuși PCI primară din acest subgrup, 45,4% au primit un inhibitor al coproteinei glicei plachetare IIb/IIIa și 70,7% au primit un stent intracoronar .

În timpul spitalizării, o proporție substanțială (7% până la 17%) dintre pacienții cu SCA nu au primit aspirină, mai ales dacă au avut un model electrocardiografic inițial nedeterminat (rezultatele sunt prezentate ca intervale pentru diferitele forme de SCA). Heparina nefracționată a fost utilizată mai frecvent în rândul pacienților cu SCA cu supradenivelarea ST, în timp ce heparina cu greutate moleculară mică (HBPM) a fost utilizată mai frecvent în celelalte subgrupe. În total, inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa plachetare nu au fost utilizați în mod obișnuit în această cohortă de anchetă (8,9% până la 19,6% pentru diferitele tipuri de SCA), iar dacă au fost utilizați, a fost mai frecvent în grupul SCA cu supradenivelare a ST. Deși blocantele Ș -adrenergice au fost utilizate în mod obișnuit în toate subgrupele, utilizarea lor intravenoasă a fost scăzută, 5,9% până la 13,5% pentru diferitele tipuri de SCA).

O proporție substanțială de pacienți nu a primit aspirină la externare (11,5% până la 16,9% pentru diferitele tipuri de SCA), explicată doar parțial prin utilizarea pe scară largă a agenților anticoagulanti sau a altor agenți antiplachetari, ticlopidină și clopidogrel. Deși blocantele Ș -adrenergice au fost prescrise în mod obișnuit (67,4% până la 76,9% pentru diferitele tipuri de SCA), utilizarea agenților care blochează axa angiotensinei a fost mai puțin frecventă (55,7% până la 64,1% pentru diferitele tipuri de SCA). Peste 50% dintre pacienți au primit tratament hipolipemiant cu statine la externare; majoritatea au început să primească acest tratament în timpul spitalizării.

Pacienții cu SCA cu supradenivelare a ST au avut mai multe șanse de a fi supuși ICP în intervalul dintre externarea din spital și perioada de urmărire de 30 de zile, în timp ce pacienții cu SCA fără supradenivelare au fost mai susceptibili de a fi supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian.

Starea de supraviețuire în spital a fost disponibilă pentru toți pacienții, cu o rată medie de deces în spital de 4,9% pentru întreaga cohortă de anchetă. Rata de deces în spital pentru pacienții cu SCA cu supradenivelare a fost de 7,0%, pentru pacienții fără SCA cu supradenivelare de 2,4% și pentru pacienții cu un model electrocardiografic inițial nedeterminat de 11,8%. La 30 de zile, ratele mortalității au fost de 8,4%, 3,5% și, respectiv, 13,3% (cu starea de supraviețuire la 30 de zile disponibilă pentru 90,7%, 88,8% și, respectiv, 88,6%), rezultând o rată medie a mortalității la 30 de zile pentru întreaga cohortă de 6,3%.

Pentru a examina managementul și implementarea unor ghiduri mai contemporane, am efectuat al doilea Euro Heart Survey al SCA în 2004 în 190 de centre medicale din 32 de țări din Europa și bazinul mediteranean. [5] Din cele 190 de centre, 91 care au participat la sondaj au fost afiliate la instituții academice, 123 au avut laboratoare de cateterism, iar 61 au avut facilități de chirurgie cardiacă. Dintre pacienții care au fost internați, 53% au fost în centre medicale afiliate instituțiilor academice și 46% au fost internați în centre de îngrijire terțiară. Șaptezeci și trei la sută dintre pacienți au fost tratați în spitale care aveau laboratoare de cateterism la fața locului și 37% în centre care aveau facilități pentru chirurgie cardiovasculară. Printre centrele care au participat la EHS ACS-II au fost 34 de centre care au participat, de asemenea, la primul Euro Heart Survey privind ACS.

Cohorta EHS ACS-II a inclus 6385 de pacienți cu un diagnostic final de SCA. Proporția pacienților cu un diagnostic inițial de SCA cu supradenivelare a ST a crescut de la 42% în EHS ACS-I la 47% în EHS ACS-II, în timp ce pacienții cu SCA fără supradenivelare ST au cuprins 51% dintre participanții SCA-I și 48% dintre cei incluși în ACS-II. Cinci la sută și, respectiv, 6,5% dintre pacienții din SCA-II și, respectiv, SCA-I au prezentat un model electrocardiografic nedeterminat.

Examinarea caracteristicilor tuturor pacienților incluși în primul și al doilea sondaj EHS al SCA a arătat un grad considerabil de similitudine în ceea ce privește vârsta medie (65,2 vs. 64,7 ani în SCA-I vs. SCA-II), proporția bărbaților (67,5% în SCA-I față de 70,1% în SCA-II) și proporția de factori de risc în SCA-II. Compararea caracteristicilor pacienților din cele 34 de centre care au participat la ambele anchete a arătat multă similitudine în cele două perioade.

În cel de-al doilea studiu, mai mulți pacienți au fost internați în unitățile de îngrijire coronariană (70% vs. 62,4%), în timp ce mai puțini au fost tratați în secțiile de cardiologie (19,1% vs. 22%) și în secțiile de medicină internă (7% vs. 13,8%). Proporția pacienților internați în alte secții a fost de 3,9% în SCA-II față de 1,8% în SCA-I.

Angiografia coronariană, PCI și stenturile intracoronariane au fost utilizate mai frecvent în SCA-II decât în SCA-I, inclusiv PCI primară pentru SCA cu supradenivelarea ST. Creșterea proporției de pacienți supuși angiografiei coronariene, ICP și implantare de stent în rândul celor internați în cele 34 de centre a fost mai mare decât în cohortele complete ACS-I și ACS-II (de la 60,5% la 82,3%, 45,9% la 69,9% și 34,1% la 69,9% și 34,1%, respectiv 34,1% la pacienții cu STS, respectiv cu creșterea de la 63,6% la ACS, respectiv de la 60,5% la 82,3%; 54,3% până la 72,1%, 27,3% până la 46,7% și, respectiv, 19,6% până la 43,6% pentru pacienții cu supradenivelare a ST). În plus, o proporție mai mare de pacienți au primit medicamente bazate pe dovezi în timpul spitalizării și la externare în SCA-II comparativ cu SCA-I, indiferent de diagnosticul lor electrocardiografic inițial (Fig. 4-2).

În mod similar, o comparație între cele două anchete în termeni de întârziere a arătat o reducere a timpului median (în minute) de la debutul simptomelor până la sosirea la serviciul de urgență, de la 210 (105 la 625) în ACS-I la 170 (90 la 420) în ACS-II. Această reducere a fost rezultatul scăderii atât a timpului de la debutul simptomelor până la primul apel, de la o medie de 120 (50 la 450) în ACS-I la 105 (40 la 306) în ACS-II, precum și a timpului de la primul apel până la sosirea la camera de urgență, de la mediana 50 (26 la 91) în ACS-I la 48-II (ACS-15). S-a observat și o reducere a duratei șederii în departamentul de raportare, cu o ședere mediană de 8 zile în EHS ACS-I până la 7 zile în EHS ACS-II. În cele 34 de centre care au participat la ambele anchete s-a remarcat și o reducere, de la 8 la 6 zile.

Dintre pacienții cu SCA cu supradenivelare ST, 63,9% au primit tratament primar de reperfuzie comparativ cu 56% în EHS ACS I (51,8% dintre pacienții reperfuzați au fost tratați cu PCI primară, 7% cu PCI facilitată și 41,2% cu terapie fibrinolitică, cu sau fără intervenții de salvare; Fig. 4-3). Un total de 1084 de pacienți care prezentau SCA cu supradenivelare de ST nu au primit terapie primară de reperfuzie. Motivele majore au fost sosirea târzie (30,1%), diagnosticul incert (11,2%), rezolvarea precoce a SCA cu supradenivelarea ST (11,6%) și contraindicațiile (6,5%). Motivele suplimentare date de medicul curant au inclus vârsta înaintată, moartea prematură, refuzul pacientului și lipsa facilităților de laborator de cateterism.

Mortalitatea brută în spital și la 30 de zile a fost mai mică în cohorta totală ACS-II (Fig. 4-4) decât în cohorta ACS-I. Reducerea mortalității de la ACS-I la ACS-II a fost mai accentuată în cele 34 de centre care au participat la ambele anchete (de la 5,6%

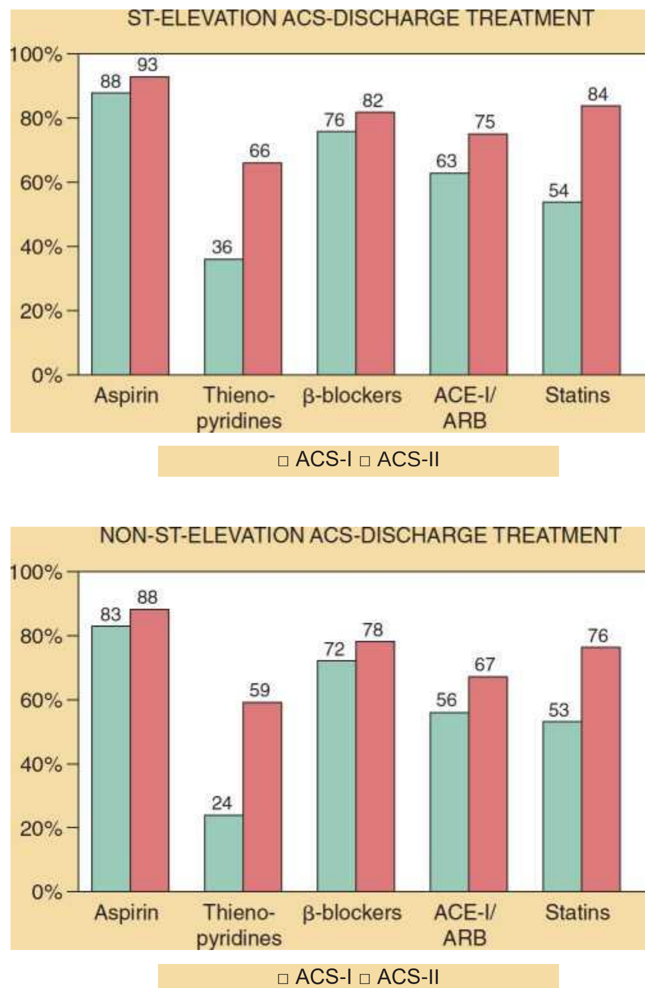
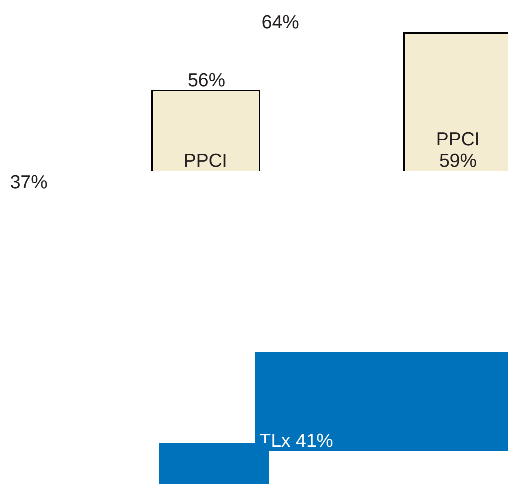


FIGURE 4-2 Comparison of treatment of ST-elevation MI patients **(A)** and non-ST-elevation MI patients **(B)** at discharge in ACS-I and ACS-II in 34 centers that participated in both surveys. ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker.



până la 4,4% și 6,8% până la 5,6% pentru mortalitatea în spital și , respectiv, la 30 de zile). După ajustarea analizei multivariabile pentru cele 34 de centre, odds ratio (OR) pentru mortalitatea în spital în SCA-II în comparație cu SCA-I a fost de 0,58 (interval de încredere [IC] 95%, 0,40 la 0,83), iar pentru mortalitatea la 30 de zile, 0,66 (IC 95%, 0,928 la 0,928).

În cele 34 de centre care au participat la ambele anchete, creșterile în utilizarea terapiilor și intervențiilor bazate pe dovezi au fost însoțite de o reducere și mai mare a mortalității între SCA-I și SCA-II. Riscurile relative de mortalitate în spital și la 30 de zile au fost cu 42% și 34% mai mici în SCA-II în comparație cu SCA-I, deși caracteristicile pacienților au fost similare. Prin urmare, rezultatul îmbunătățit în cel de-al doilea sondaj poate fi parțial atribuit unei creșteri semnificative a aderării ghidurilor în aceste centre în ACS-II față de ACS-I.

Aceste date arată că, de-a lungul timpului, gestionarea SCA s-a îmbunătățit, așa cum a fost evaluat de cele două Euro Heart Surveys privind SCA. De asemenea, sa arătat că simplul fapt de a participa la sondaj a condus la o îmbunătățire a practicii. Comparația managementului în cele 34 de centre care au participat la ambele anchete oferă dovezi valoroase că o mai bună informare despre managementul pacienților și participarea la anchete pot îmbunătăți managementul și rezultatele.



4

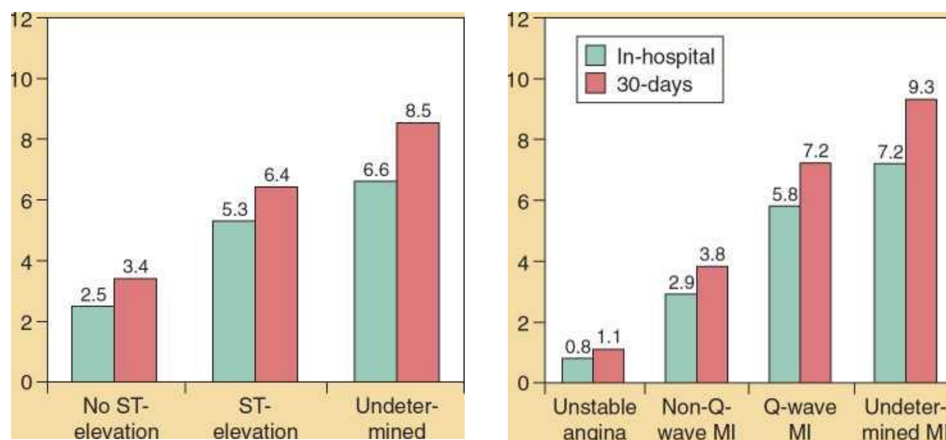


FIGURE 4-4 In-hospital and 30-day crude mortality by initial ECG presentation and final diagnosis in EHS-ACS II (data on 30-day mortality were missing for 283 patients, 4.4%).

TREBUIE CĂTRE UN REGISTRUL PERMANENT: EUROCONDAJUL CARDIAC PRIVIND SINDROMELE CORONARIANE ACUTE III

Societatea Europeană de Cardiologie reunește acum peste 45.000 de cardiologi, oameni de știință și alți profesioniști în managementul bolilor cardiovasculare din 50 de țări din Europa, în sensul său geografic cel mai larg. După cum sa menționat, există diferențe considerabile între aceste țări în ceea ce privește structura populației, dezvoltarea socioeconomică și sistemele de îngrijire a sănătății. Primele două sondaje au arătat că colectarea datelor despre pacienții cu SCA și despre cei supuși procedurilor cardiace este esențială pentru îmbunătățirea calității îngrijirii pacientului și utilizarea eficientă a resurselor în practica cardiologiei. În plus, colectarea datelor în cadrul programului Euro Heart Survey utilizează acum standardele de date de înregistrare și audit de cardiologie (CARDS) pentru Europa, dezvoltate de ESC în cooperare cu Comisia Europeană și aprobate de guvernele tuturor membrilor Uniunii Europene, pentru a garanta coerența definițiilor și a datelor. [6]

Cele două sondaje ACS, care au colectat date despre prezentarea , tratamentul și rezultatele SCA în Europa în 2000 și 2004, au arătat o mare variație în aderarea la ghidurile în practica clinică în diferite părți ale Europei, precum și între diferitele centre din fiecare țară. Pe de altă parte, rezultatele celor două Euro Heart Surveys asupra SCA în 2000 și 2004 au demonstrat o îmbunătățire a tratamentului acut și pe termen lung, care a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității în spital și la 30 de zile. Pe baza acestor constatări încurajatoare, programul Euro Heart Survey a trecut de la fosta sa structură ciclică de sondaj la o colectare continuă de date într-un registru ACS aflat în desfășurare. Obiectivul acestui registru este de a dezvolta un program de asigurare a calității (Fig. 4-5) și de a realiza următoarele:

1. Documentați prezentarea actuală a ACS-urilor în Europa.
2. Determinați aderarea la ghidurile ESC actuale pentru managementul diferitelor tipuri de SCA în ceea ce privește tratamentul de reperfuzie acută (infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST), tratamentul invaziv versus conservator (infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST) și tratamentul medical adjuvant (toate SCA).
3. Evaluați rezultatele imediate, în spital și pe 1 an ale pacienților cu SCA.
4. Evaluați utilizarea resurselor medicale și impactul acestora asupra rezultatelor în diferite țări și diferite tipuri de spitale.
5. Testați prospectiv valoarea algoritmilor de tratament existenți pentru a prezice rezultatele legate de boală.
6. Comparați practica clinică actuală a SCA din 2007 până în 2008 cu practica clinică din 2000 și 2004 (date de la Euro Heart Surveys ACS-I și ACS-II).

Datele pacienților consecutivi cu SCA sunt colectate folosind intrări de date online pe Internet. Formularul electronic de raportare a cazului este furnizat de Echipa Euro Heart Survey de la Casa Europeană a Inimii pe baza CARDS. [6] În timpul registrului ACS aflat în desfășurare, Echipa Euro Heart Survey de la Casa Europeană a Inimii oferă rapoarte cu toate datele colectate, inclusiv caracteristicile pacientului, tratamentul și rezultatele clinice ale pacienților înscriși la fiecare centru participant în mod regulat. Datele centrului participant vor fi comparate cu datele din țara sa și din datele globale europene (vezi Fig. 4-5). Nicio dată de la niciun centru participant nu va fi transmisă niciunui alt spital sau instituție medicală participantă. Acest sistem de evaluare comparativă va oferi centrului participant un instrument pentru asigurarea internă a calității, urmărind o mai bună aderare la ghidurile de practică ESC pentru gestionarea ACS. Acest concept de asigurare a calității prin înregistrarea continuă a datelor este susținut de datele din Registrul internațional GRACE. [7] În acest registru, s-au observat îmbunătățiri în gestionarea pacienților cu SCA care au dus la reduceri semnificative ale ratelor de insuficiență cardiacă și mortalitate și ale ratelor de accident vascular cerebral și infarct miocardic la 6 luni, în centrele participante la registru în mod permanent.

Asigurarea calității în medicină este un proces continuu și implică multe componente diferite. Programul Euro Heart Survey cu registrul său ACS continuă să ofere perspective cu privire la practica clinică în întreaga Europă. Speranța este că acest lucru va încuraja spitalele participante să îmbunătățească în continuare calitatea asistenței medicale și să aplice procedurile de diagnostic și terapia recomandate de ghiduri mai eficient, ceea ce va contribui la reducerea poverii BCV cardiovasculare în Europa în viitor (Fig. 4-6).

CONCLUZII

Programul Euro Heart Survey a fost lansat de Societatea Europeană de Cardiologie la începutul noului secol, la inițiativa președintelui de atunci, Maarten Simoons. Scopul a fost de a obține o imagine de ansamblu cuprinzătoare a BCV în Europa, în sensul său geografic cel mai mare, pentru a evidenția diferențele de incidență, management, acces la resurse și rezultate. De-a lungul timpului, Euro Heart Surveys au fost extinse la o serie de domenii din domeniul cardiologiei, acoperind

QO **Euro Heart Survey** EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

ACS Registry (2006-2007) benchmarking report
Medical history
Inclusion: ESC member countries
Exclusion: --
Comparison: Test centre vs. own country vs. rest of Europe

Date: 23/11/2007
Page 2

	Total	Centre XY	Own country	Europe
Number of patients	3689	366 (9.9%)	780 (21.1%)	2543 (68.9%)
History of CAD				
History of previous Myocardial Infarction (MI)	23.4% (862/3676)	22.5% (82/365)	21.9% (171/780)	24.1% (609/2531)
Prior Angina	34% (1247/3664)	29.6% (108/365)	33.3% (260/780)	34.9% (879/2519)
Previous percutaneous coronary intervention	13.0% (478/3683)	16.1% (59/366)	18.8% (147/780)	10.7% (272/2537)
Coronary Artery Bypass Graft (CABG)	5.3% (197/3685)	5.7% (21/366)	4.5% (35/780)	5.6% (141/2539)
History of Congestive Heart Failure (CHF)	10.7% (392/3667)	10.1% (37/366)	5.1% (40/779)	12.5% (315/2522)
History of stroke	6.6% (244/3682)	10.7% (39/366)	5.4% (42/780)	6.4% (163/2536)
History of peripheral vascular disease	9.3% (343/3677)	12.6% (46/366)	6.3% (49/779)	9.8% (248/2532)
History of chronic renal failure	5.9% (216/3674)	8.2% (30/365)	5.9% (46/780)	5.5% (140/2529)
Chronic lung disease	8.3% (304/3680)	10.1% (37/365)	8.3% (65/780)	8.0% (202/2535)
Risk factors				
Family history of CAD	27.0% (918/3400)	22.8% (81/355)	10.6% (79/745)	33.0% (758/2300)
Current smoker	31.7% (1154/3637)	29.8% (109/366)	29.1% (225/772)	32.8% (820/2499)
Current/former smoker	58.5% (2129/3637)	64.2% (235/366)	57.4% (443/772)	58.1% (1451/2499)
Diabetes mellitus	25.9% (944/3639)	28.1% (103/366)	29.5% (229/777)	24.5% (612/2496)
Diet alone	14.9% (141/944)	21.4% (22/103)	10.5% (24/229)	15.5% (95/612)
Insulin	24.9% (235/944)	30.1% (31/103)	32.8% (75/229)	21.1% (129/612)
Oral agent	59.6% (563/944)	48.5% (50/103)	58.5% (134/229)	61.9% (379/612)
Newly diagnosed	4.8% (45/944)	4.9% (5/103)	2.2% (5/229)	5.7% (35/612)
History of hypertension	63.7% (2317/3639)	59.3% (217/365)	61.4% (478/779)	65.0% (1622/2494)
History of hypercholesterolaemia	50.0% (1658/3314)	56.2% (204/363)	50.1% (388/774)	49.0% (1066/2177)

Percentages and numbers or
Medians and quariles or
TDAMQPAOM PYP
Mean and standard cation are given

©ESC, Euro Heart Survey Programme
Analysis provided by IHF, Ludwigshafen, Germany

Dr M_ Hochadel
i ipoaAYQ 'i>DDrv'o>Foaoo'i
L:\ESAC8-3\FDRESC_AC83_EXAMPLE_BENCH.PDF

FIGURE 4-5 Benchmark report of the ACS registry in the Euro Heart Survey Programme. Data from the participating center is compared with data from the other participating centers in its country and with data from the other participating centers in Europe.

sindroame coronariene, intervenție coronariană percutanată, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială, revascularizare și boli cardiace congenitale și boli valvulare, printre altele. Toate aceste boli reprezintă o povară majoră pentru populația europeană și pentru sistemele lor de sănătate. Datele Euro Heart Survey au făcut posibilă creșterea gradului de conștientizare a politicienilor și a factorilor de decizie cu privire la necesitatea unor investiții și cercetări suplimentare în BCV, precum și investiții în gestionarea și prevenirea acesteia. În acest sens, CES a reușit să alerteze Comisia Europeană cu privire la problema BCV în Europa și acest parteneriat a dat naștere unei carte europene pentru prevenirea și gestionarea BCV în Europa (pentru informații suplimentare, consultați www.heartcharter.eu). O altă realizare majoră a fost creșterea gradului de conștientizare în rândul cardiologilor europeni cu privire la gestionarea BCV și necesitatea de a adera la ghidurile de practică clinică. S-a arătat clar, de-a lungul sondajelor succesive, că aderarea clinicianului la liniile directoare s-a îmbunătățit în timp. Simplul fapt de a participa la sondaje i-a încurajat pe medici să îmbunătățească managementul pacienților . Datele de la centrele care au participat la ambele sondaje ACS au arătat că această îmbunătățire a aderării la liniile directoare a condus la rezultate mai bune pentru pacienți. În acest sens, obiectivele Euro Heart Survey au fost atinse, atât din punct de vedere medical, cât și din perspectiva asistenței medicale.

Programul Euro Heart Survey

- Programul de asigurare a calității -



FIGURA 4-6 Programul Euro Heart Survey ca asigurare europeană a calității îngrijirii cardiace pentru îmbunătățirea respectării ghidurilor. *(De la Societatea Europeană de Cardiologie (ESC). Euro Heart Survey (EHS). Disponibil la www.escardio.org .)*

REFERINȚE

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D: Povara mortalității bolilor cardiovasculare în Europa. Grupul operativ al Societății Europene de Cardiologie privind statisticile privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară în Europa. Eur Heart J 1997;18:1231-1248.
2. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma E, Simoons ML (eds): Cardiovascular Diseses in Europe. Euro Heart Survey și National Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Management—2004. Sophia Antipolis, Franța, Societatea Europeană de Cardiologie, 2004.
3. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, et al (eds): Cardiovascular Diseases in Europe. Euro Heart Survey—2006. Sophia Antipolis, Franța, Societatea Europeană de Cardiologie, 2006.
4. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al: Un studiu prospectiv al caracteristicilor, tratamentelor și rezultatelor pacienților cu sindroame coronariene acute în Europa și bazinul mediteranean: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002;23:1190-1201.
5. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al: Al doilea Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285-2293.
6. Flynn MR, Barrett C, Cosio FG și colab: The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), standarde europene de date pentru practica clinică de cardiologie. Eur Heart J 2005;26:308-313.
7. Fox KA, Steg PG, Eagle KA și colab.: Declinul ratelor de deces și insuficiență cardiacă în sindroamele coronariene acute, 1999-2006. JAMA 2007;297:1892-1900.

CHAPTER 5

Acute Coronary Syndrome in North America

Nipun Arora, Ralph G. Brindis, and Christopher P. Cannon

Un număr mare de pacienți cu sindrom coronarian acut (SCA) nu primesc terapii care pot salva vieți și pot preveni evenimentele cardiace recurente. Analizele tendințelor din ultimul deceniu din Registrul Național al Infarctului Miocardic al SUA (NRMI) au arătat o reducere cu 23% a riscului de mortalitate spitalicească prin infarct miocardic acut. [1-3] Această schimbare a avut loc din cauza modificării agresive a factorilor de risc și a îmbunătățirii tratamentelor farmacologice și intervenționale. [4, 5] Cu toate acestea, în ciuda dovezilor clare cu privire la beneficiile dovedite ale acestor terapii, există îngrijorare cu privire la aderarea suboptimă la recomandările ghidului în practica clinică. Astfel, se fac eforturi semnificative în prezent pentru a monitoriza calitatea îngrijirii și aderarea la liniile directoare bazate pe dovezi la pacienții cu SCA pentru a îmbunătăți rezultatele clinice . Acest capitol va trece în revistă prevalența actuală a SCA în America de Nord, lacunele în tratament și inițiativele de îmbunătățire a siguranței și a rezultatelor la acești pacienți prin dezvoltarea unor registre naționale mari.

Conform statisticilor American Heart Association (AHA), 1,4 milioane de pacienți din Statele Unite sunt internați anual pentru SCA. [1, 6] Din 1990 până în 2006, dintre toți pacienții cu infarct miocardic acut (IMA), proporția cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) a crescut exponențial de la 14,2% la 59,1% (Fig. 5-1). [3] Posibilele explicații pentru aceasta includ adoptarea troponinei serice ca biomarker sensibil pentru diagnosticarea IMA la mijlocul și sfârșitul anilor 1990, utilizarea crescută a terapiei medicale și revascularizarea coronară, măsuri care ar fi putut duce la depistarea precoce a IMA și ar fi prevenit tranziția de la NSTEMI la ST-denivelarea miocardică (STEMI) la unii pacienți cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI). De asemenea, a existat o schimbare în demografia pacienților cu SCA. Clinicienii se confruntă acum mai frecvent cu pacienți cu risc mai mare de vârstă în creștere și cu multiple afecțiuni comore, inclusiv insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral, -diabet, hipertensiune arterială și revascularizare coronariană anterioară. [7-9] În ultimul deceniu, vârsta medie de prezentare a IAM a crescut de la 65,3 la 68,0 ani, iar proporția femeilor a crescut de la 35,3% la 39,3%.

Morbiditatea și mortalitatea după SCA rămân substanțiale. În următorii 5 ani, infarctul miocardic recurent va apărea la până la 32% dintre pacienți, insuficiența cardiacă la 29%, accidentul vascular cerebral în 17% și moartea subită cardiacă la 1% până la 15%. [1, 10] Populația afro-americană are cel mai mare risc pentru aceste evenimente. Evenimentele tind să apară, de asemenea, mai frecvent la femei și la adulții în vârstă. [3]

În studiile clinice randomizate (RCT), ratele de mortalitate în spital au fost raportate a fi de aproximativ 2% din NSTEMI și de la 3% la 5% la pacienții cu STEMI. [11-14] Interesant, totuși, registrele clinice raportează rate mai mari de mortalitate în spital, aproximativ 5% până la 7% pentru NSTEMI și 7% până la 9% pentru STEMI. [15-17] Această discrepanță este probabil legată de furnizarea de îngrijiri medicale mai bune și de excluderea pacienților cu risc mai mare în RCT. Mortalitatea pe termen lung, dimpotrivă, este mai mare la pacienții cu NSTEMI decât la cei cu STEMI. Acest lucru este legat de un profil de pacient cu risc mai mare, inclusiv de boală multivasală frecventă, miocard mai periculos și un risc concomitent mai mare de ischemie recurentă și de reinfarct la cei cu NSTEMI. [18]

LACUUNE ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI CORONAR ACUT

Studii recente au documentat decalaje substanțiale între recomandările bazate pe dovezi și managementul clinic al pacienților cu SCA. O tendință tulburătoare a fost observată în analizele diferitelor registre clinice, sugerând că pacienții cu SCA cu cel mai mare risc sunt tratați, în mod paradoxal, mai puțin agresiv. [19-24] Modelele de tratament din registrul NRMI care a inclus mai mult de 1,9 milioane de pacienți au arătat o reducere cu 24% a riscului de mortalitate precoce din STEMI și o reducere cu 23% a mortalității precoce din NSTEMI prin practicarea terapiilor bazate pe dovezi. [3] În mod similar, un registru recent al pacienților cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST (NSTE) tratați la 350 de spitale din SUA a constatat că aderarea la liniile directoare ale Colegiului American de Cardiologie (ACC)-AHA a condus la o reducere a mortalității absolute în -spital de la 6,3% la 4,1%. [5] Cu toate acestea, în ciuda acestor beneficii, până la 25%

adecvat pentru majoritatea pacienților în majoritatea circumstanțelor. [26-28] Aceste ghiduri oferă, de asemenea, o metodă de măsurare a calității îngrijirii cardiovasculare furnizate de instituții individuale sau de măsurare a performanței. [29] Aceste măsuri de performanță au fost utilizate pentru a determina modelele de trimitere la spital, raportarea publică, rambursarea și menținerea acreditării instituționale. [30-32]

REGISTRURI DE SINDROM CORONAR ACUT ÎN LUMEA REALĂ ÎN AMERICA DE NORD

Deși majoritatea ghidurilor de practică clinică în cardiologie se bazează pe informații obținute din RCT, autorii ghidurilor sunt uneori împiedicați de faptul că nu au suficiente informații despre tiparele de practică din lumea reală la un moment dat. Recent, au fost create mai multe registre în Statele Unite și la nivel global pentru a colecta informații privind tratamentul pacienților cu SCA (Tabelul 5-1). Aceste registre funcționează complementar cu RCT, oferind informații despre pacienții din lumea reală, care prezintă, în general, un risc mai mare și care ar putea fi excluși în RCT. [33]

Unele dintre cele mai mari registre naționale ACS din Statele Unite includ NRMI, Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of ACC and AHA Guidelines (CRUSADE) și Get With The Guidelines (GWTG). Pe lângă furnizarea unei mari baze de date naționale pentru a colecta informații despre pacienții cu SCA, aceste registre acționează ca instrumente importante de evaluare comparativă pentru a compara performanța diferitelor spitale, reflectând aderarea la terapiile recomandate de ghid. [34]

Câteva alte registre locale și regionale au jucat un rol important în îmbunătățirea aderării ghidurilor pentru gestionarea SCA, inclusiv - Programul de management al erosclerozei în spitalizare cardiacă (CHAMP) de la Universitatea California din Los Angeles Medical Center și proiectul pilot sponsorizat de ACC, Guidelines Applied in Practice (GAP). [35] Aceste proiecte au arătat că simpla publicare a ghidurilor bazate pe dovezi nu garantează diseminarea , acceptarea sau utilizarea acestora pentru îngrijirea pacienților. Există multe oportunități ratate pentru tratamentul pacienților cu risc ridicat, iar disparitățile de tratament persistă.

Pentru a îmbunătăți și mai mult calitatea îngrijirii pacienților cu SCA, NCDR (Registrul Național de Date Cardiovasculare)-ACTION a fost creat în 2007 prin combinarea a două registre naționale SCA existente anterior, NRMI și CRUSADE. Registrul ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) este cea mai mare și mai cuprinzătoare bază de date națională SCA și inițiativă de îmbunătățire a calității dezvoltate în Statele Unite, permițând spitalelor să-și măsoare performanța în tratarea pacienților cu SCA în raport cu reperele naționale. [36] Cu peste 150.000 de dosare de pacient și 350 de spitale care participă, obiectivul principal al registrului ACTION este de a evalua și raporta modelele de tratament și rezultatele pacienților cu STEMI și NSTEMI din Statele Unite. ACTION a fuzionat recent cu programul GWTG al AHA, care a început în 2009 ca ACTION Registry-GWTG.

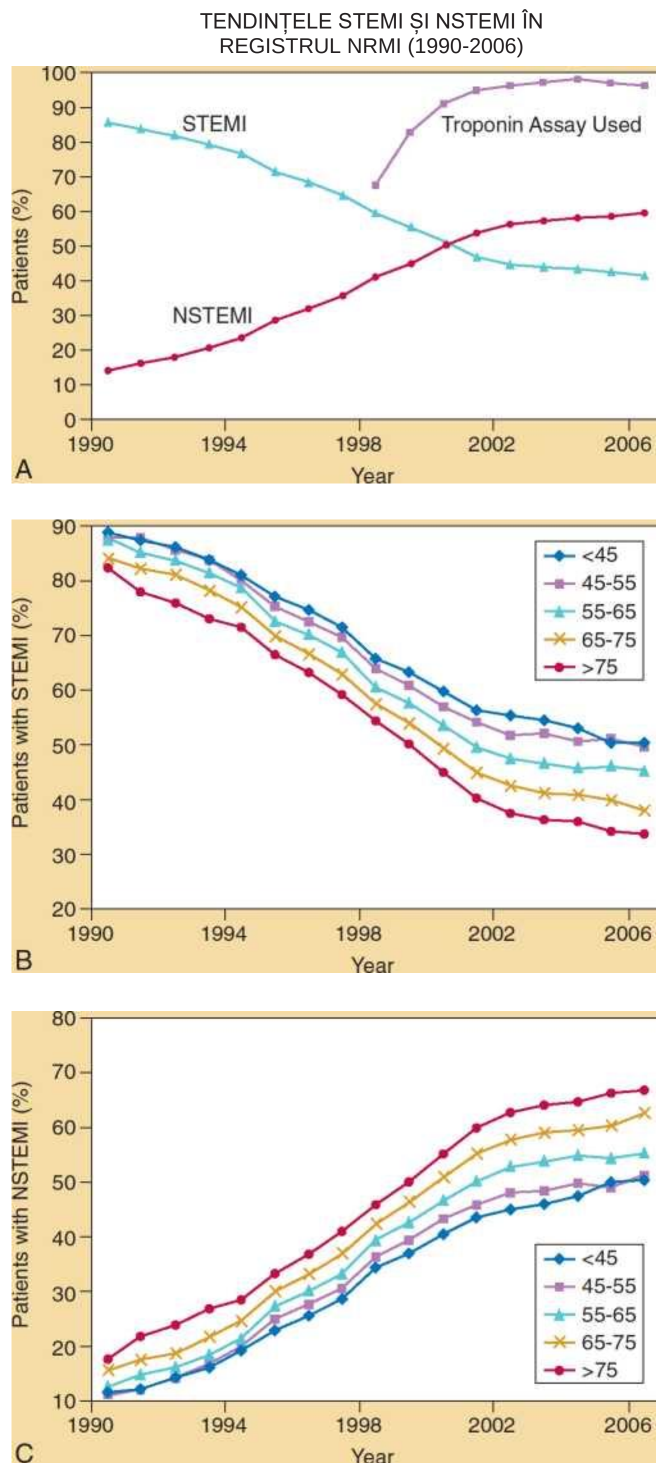


FIGURA 5-1 Tendințe ale STEMI și NSTEMI în Registrul NRMI (1990-2006). **A,** Proporția de pacienți din NRMI-1 până la NRMI-5 clasificați ca având STEMI sau NSTEMI și proporția de pacienți la care a fost utilizat testul troponinei pentru a diagnostica IMA. **B** și **C,** Proporția pacienților cu STEMI și, respectiv, NSTEMI, stratificați în funcție de vârstă (ani; *P* = .0001 pentru toți).

de oportunități de a oferi îngrijirea recomandată de ghid au fost ratate la acești pacienți. [5, 25]

Pentru a se asigura că pacienții cu SCA beneficiază de aceste terapii dovedite, ACC-AHA a publicat ghiduri de tratament bazate pe dovezi care oferă un consens – sau standard de îngrijire – pentru intervențiile diagnostice sau terapeutice.

CHAMP (Programul de management al aterosclerozei în spitalizare cardiacă)

Prima inițiativă de calitate pentru a îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu infarct miocardic acut a fost CHAMP. [37] Acesta a fost conceput și implementat la Centrul Medical al Universității din California Los Angeles (UCLA). CAMPION

TABLE 5—1 Acute Coronary Syndrome Registries in North America

Registry	Centers Included	Timeline	Design	Type of Registry	Outcomes
CHAMP (Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program)	Single center, at UCLA	1994-1995	Initiate pharmacologic therapy and lifestyle modification during hospital admission	ACS and ischemic heart failure, 302 patients and 256 controls	Increased use of aspirin, beta blockers, ACE inhibitors, and statins at discharge; reduction in 1-yr mortality (7.0% vs. 3.3%) and AMI (7.8% vs. 3.1%)
GWTG (Get With the Guidelines)	Nationwide, multicenter, AHA initiative	2000-2001 (pilot project) 2000-2009 (national initiative)	Internet-based tool to improve management, compliance; used teachable moment concept	AMI; 1738 Pilot National-CAD >250,000	Improved adherence to pharmacologic therapy and smoking cessation for secondary prevention of CAD
GAP (Guidelines Applied in Practice)	10 health systems in Michigan	1998-2000	Improve guideline adherence by providing toolkit of standard orders and forms	AMI; ~400 Medicare patients	Decreased 1-yr mortality with use of GAP tool-kit
NRMI (National Registry of Myocardial Infarction)	Nationwide, 1600 hospitals	1990-2006	Voluntary reporting of ACS presentation and treatment patterns	AMI; >2.5 million patients enrolled	Showed 23% reduction in early mortality from AMI over last 16 yr
CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of ACC-AHA Guidelines)	Nationwide, 400 centers	2001-2006	Track adherence to ACC-AHA guidelines for early management of ACS and treatment at discharge	ACS (mostly NSTEMI); >200,000 patients	10% decrease in mortality with every 10% increase in guideline adherence
NCDR-ACTION (National Cardiovascular Data Registry-Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network)	Nationwide; combined CRUSADE and NRMI into one registry	2007-2009	Comprehensive and nationwide assessment of NSTEMI and STEMI care	ACS; enrollment ongoing	
ACTION Registry-GWTG	Nationwide; combined ACTION and GWTG registries	2009-current	National registry to assess quality of care and outcomes in ACS patients	ACS; enrollment ongoing	

concentrat pe inițierea aspirinei, statine titrate pentru a atinge un nivel al colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) mai mic de 100 mg/dL și beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) împreună cu consiliere alimentară și exercițiu fizic înainte de externarea din spital la pacienții cu insuficiență coronariană, insuficiență coronariană și boala coronariană stabilită. proceduri cardiace (de exemplu, cateterizare, angioplastie și/sau plasare de stent și bypass coronarian).[38] Acest program de tratament sa bazat pe ipoteza că inițierea terapiei în mediul spitalicesc ar avea ca rezultat rate de utilizare mai mari atât la momentul externării, cât și în timpul urmăririi pe termen mai lung. Implementarea acestui program a implicat utilizarea unui ghid de tratament concentrat, ordine standardizate de admitere, prelegeri educaționale susținute de gânditori inovatori locali și urmărirea și raportarea ratelor de tratament.

Inițiativa CHAMP a obținut o creștere semnificativă a utilizării medicamentelor care salvează vieți. Înainte și după CHAMP, utilizarea aspirinei la pacienții la externare s-a îmbunătățit de la 78% la 92% dintre pacienți *(P* < 0,01), utilizarea beta-blocantelor s-a îmbunătățit de la 12% la 62% (*P* < 0,01), utilizarea inhibitorilor ECA a crescut de la 4% la 56% (*P* < 0,01), iar utilizarea statinei a crescut de la 6% (*p* < 0,01) . îmbunătățirea consumului de droguri a fost asociată cu rezultate clinice îmbunătățite, așa cum se reflectă în reduceri semnificative ale infarctului miocardic recurent și ale ratelor de mortalitate la un an în era post-CHAMP față de pre-CHAMP (7,8% față de 3,1% și, respectiv, 7,0% față de 3,3%; *P* < 0,05 pentru ambele comparații).[37] CHAMP a fost prima inițiativă care a demonstrat că o abordare sistemică a îmbunătățirii calității nu numai că ar putea crește utilizarea terapiilor recomandate de ghid, ci și poate reduce riscul de evenimente recurente.

TABELUL 5-2

Programul de management al aterosclerozei în spitalizare cardiacă (CHAMP): Efectele terapiei (%)

	Pre-CHAMP		Post-CHAMP	
Terapia	**t O D descărca re**	**1 an după externare**	**La Descarcare**	**1 an după externare**
Aspirină	78	68	92	94
Blocant beta	12	18	61	57
Nitrați	62	42	34	18
Blocant de calciu	68	58	12	6
inhibitor ACE	4	16	56	48
Statină	6	10	86	91

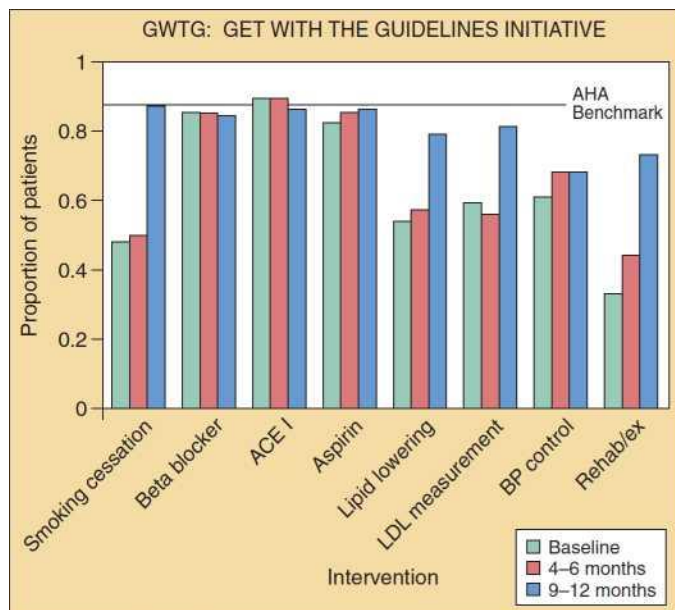


FIGURE 5-2 GWTG—Get With The Guidelines initiative.

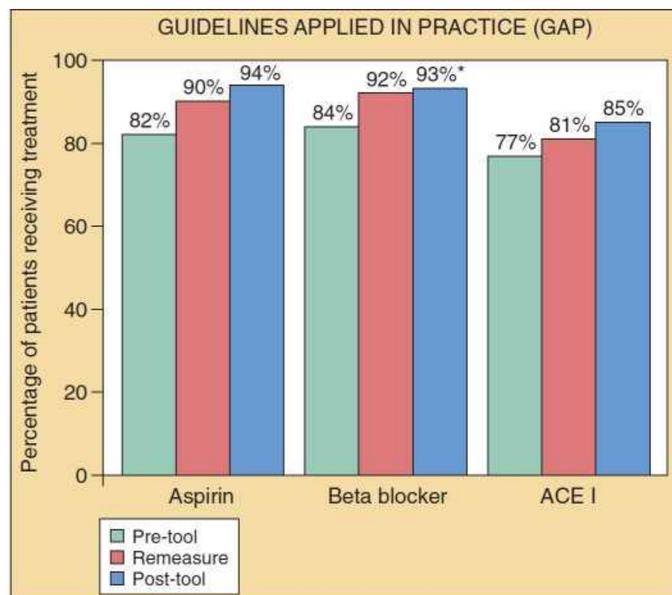


FIGURE 5-3 Guidelines Applied in Practice (GAP).

GWTG (Get With the Guidelines)

Succesul CHAMP a condus ulterior la o inițiativă națională de îmbunătățire a calității AHA, cunoscută sub numele de GWTG. [39] Accentul acestui program a fost asigurarea respectării tratamentului la pacienții cu IAM înainte de externare. Acesta a fost fondat pe ghidurile ACC-AHA pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare și a fost conceput pentru a ajuta furnizorii de asistență medicală să trateze pacienții în mod consecvent, în conformitate cu aceste ghiduri acceptate. GWTG a înrolat peste 600 de spitale și are o bază de date de > 250.000 de pacienți internați cu CAD. Utilizează un sistem de gestionare a datelor bazat pe Internet, care facilitează analiza îngrijirii pacienților cu boală coronariană (CAD) în timp ce aceștia se află în spital, precum și performanța spitalului în ceea ce privește respectarea ghidului. [40] Pe lângă colectarea de date în mod prospectiv și măsurarea performanței, instrumentul de management al pacienților bazat pe internet a încorporat ecrane de memento pentru a oferi trimitere imediată la ghidul relevant și alerte dacă măsurătorile sau intervențiile au fost omise.

În primul an pilot al GWTG, ratele de utilizare a aspirinei, beta-blocantelor și inhibitorilor ECA la externare au rămas la 82% până la 90% dintre pacienții eligibili, utilizarea terapiei hipolipemiante la externare a crescut de la 54% la 78% dintre pacienți, iar consilierea pentru renunțarea la fumat a crescut de la 41% la 8% din pacienți (fig . [40] De atunci, programul a fost extins la nivel național și s-a dovedit a fi un program durabil și eficient de îmbunătățire continuă a calității, care profită de momentul predabil imediat după un eveniment acut, când pacientul este cel mai probabil să țină seama de sfaturile furnizorului de servicii medicale.

Ca rezultat al instrumentului de internet GWTG, s-au observat îmbunătățiri în abordările prevenției secundare, inclusiv renunțarea la fumat, utilizarea aspirinei, utilizarea statinei, măsurarea colesterolului LDL, controlul tensiunii arteriale și reabilitarea cardiacă. [41] Obiectivul pe 10 ani al AHA a fost o reducere cu 25% a bolilor coronariene, a accidentului vascular cerebral și a riscului (până în 2010), concentrându-se pe tratamentul evenimentelor acute și prevenția secundară. Programul GWTG abordează în prezent aspectul de prevenire, care, se estimează, va reprezenta 8% până la 16% din obiectivul de 25%. [40]

GAP (Orientări aplicate în practică)

de îmbunătățire a calității GAP a oferit o demonstrație suplimentară că îmbunătățirea continuă a calității poate fi implementată într-o varietate de instituții, pacienți și îngrijitori . [42] Acest proiect a implicat inițial 10 sisteme de sănătate din Michigan și a fost conceput pentru a îmbunătăți respectarea ghidurilor la pacienții cu IMA, aducând ghidurile de practică ACC-AHA la punctul de îngrijire. Spitalele participante au folosit un set de instrumente personalizat care a inclus comenzi standard pentru IMA, ghiduri de buzunar pentru traseul clinic sau carduri de buzunar, formulare de informații despre pacient, formulare de externare, etichete cu diagrame și diagrame de performanță a spitalului. [43]

Proiectul GAP a avut o cronologie rapidă (1 an) și, în această perioadă, a realizat creșteri semnificative ale utilizării aspirinei (de la 82% la 94% dintre pacienți; $P < 0,001$), beta-blocante (de la 84% la 93%; $P < 0,001$) la internare; și consiliere pentru renunțarea la fumat (de la 51% la 86%; $P < .001$) la externare (Fig. 5-3). Important, GAP a arătat că aceste îmbunătățiri ale rezultatelor și conformității cu ghidurile au fost mai mari la pacienții care au folosit instrumente personalizate, inclusiv ordinele standard de admitere și contractele de externare ale pacientului. [35, 44] Rezultatele recente de la GAP au arătat, de asemenea, o reducere a mortalității la 1 an, cu utilizarea crescută a contractului standard de externare în cadrul populațiilor de pacienți Medicare cu IMA. [45]

NRMI (Registrul Național al Infarctului Miocardic)

NRMI este unul dintre cele mai vechi și mai mari registre ale IMA din Statele Unite. [7, 46] Acesta a fost dezvoltat în primul rând ca un mijloc de a oferi clinicienilor feedback cu privire la calitatea îngrijirii oferite pacienților cu IMA în raport cu colegii lor și de a promova îmbunătățirea continuă. A implicat participarea voluntară a 1600 de spitale și au fost urmăriți peste 2,2 milioane de pacienți. NRMI a avut cinci cohorte, în care ancheta de colectare a datelor a evoluat pentru a reflecta schimbările temporale în îngrijirea IMA, inclusiv NRMI 1 (1990-1994), NRMI 2 (1994 1998), NRMI 3 (1998-2000), NRMI 4 (2000-2004) și 20604-520.

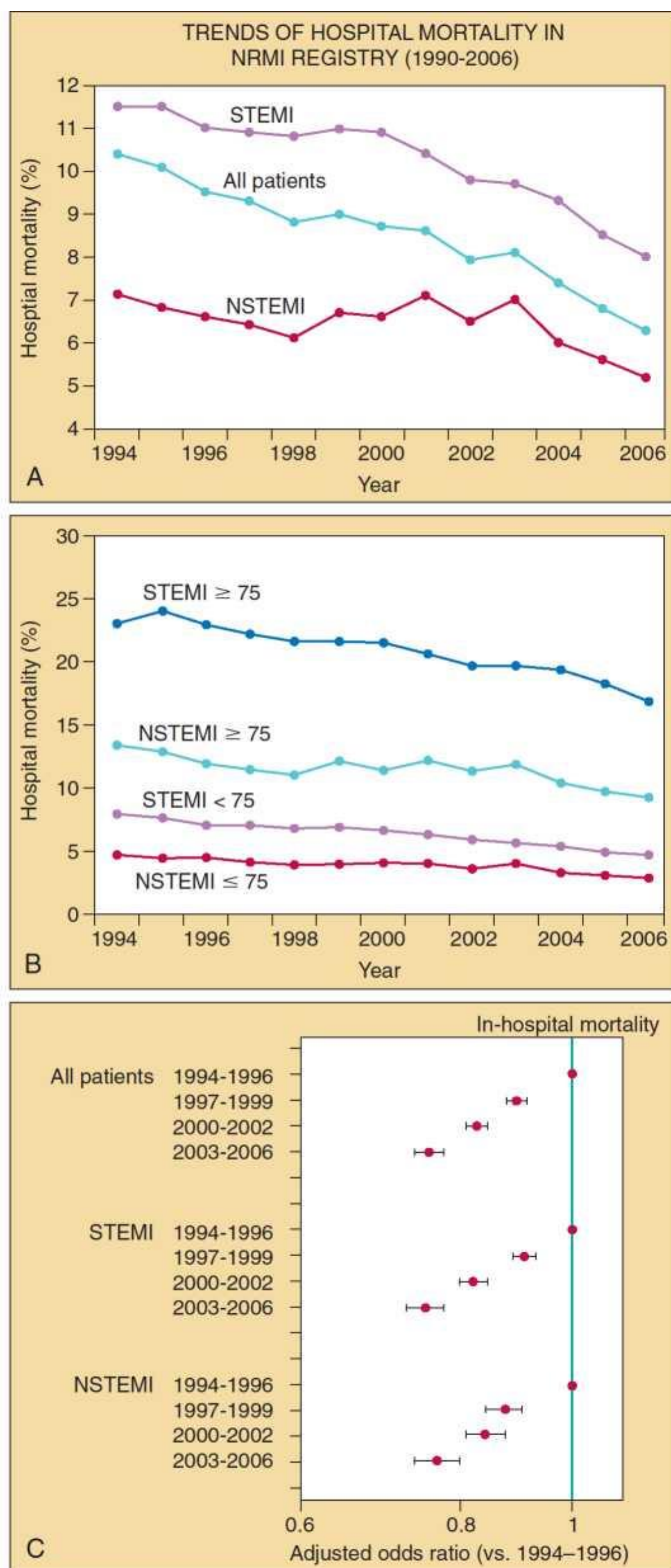


FIGURE 5-4 Trends of hospital mortality in NRMI Registry (1990-2006).
A, Hospital mortality for all patients and those classified as STEMI or NSTEMI.
B, Hospital mortality in patients younger than 75 and 75 years or older.
C, Probability (OR; 95% CI) of hospital mortality by time after adjustment for baseline covariates (1994-1996).

Trends from NRMI registry have shown that the overall AMI care in the United States has improved over the last few years.[46] Since 1990 to 2006, improvements in acute therapies have likely accounted for up to 23% of the annual decline in risk for in-hospital AMI mortality (Fig. 5-4).[7] The use of acute terapiile recomandate de ghid administrate au crescut semnificativ pentru pacienții cu STEMI și NSTEMI, dar au rămas sub 90% pentru majoritatea terapiilor (Fig. 5-5A). [47] Cateterismul cardiac și utilizarea intervenției coronariene percutanate au crescut la pacienții cu STEMI și NSTEMI, în timp ce utilizarea intervenției chirurgicale de bypass coronarian a scăzut în ambele grupuri. Mortalitatea pentru intervenția percutanată primară (PCI) a scăzut de la 7,8% la 4,4% (vezi Fig. 5-5B).

Cu toate acestea, în ciuda îmbunătățirilor generale ale îngrijirii, a existat un număr de pacienți eligibili care nu au primit terapii de salvare a vieții și disparitățile de îngrijire pentru subgrupurile cheie subtratate nu s-au schimbat. [46] Femeile, negrii și pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste au fost semnificativ mai puțin probabil să primească revascularizare sau tratament hipolipemiant de descărcare de gestiune în comparație cu omologii lor. [47] NRMI a arătat, de asemenea, că, în ciuda inițiativelor naționale de măsurare și reducere a timpilor de la ușă la balon (DTB), recomandările ghidului au fost îndeplinite mai puțin de jumătate din timp. [48, 49]

CRUSADE (Poate stratificarea rapidă a riscului pacienților cu angină instabilă să suprime rezultatele adverse cu implementarea timpurie a ghidurilor ACC și AHA)

CRUSADE a fost dezvoltat ca un registru național al SUA pentru SCA NSTE pentru a urmări utilizarea tratamentelor acute și de externare bazate pe ghiduri pentru pacienții spitalizați, precum și rezultatele asociate cu utilizarea acestor tratamente. [50] Îngrijirea pentru mai mult de 200.000 de pacienți cu NSTEMI și, mai târziu, pentru mai mult de 8800 de pacienți cu STEMI, la peste 400 de spitale de îngrijire acute cu volum mare din Statele Unite, a fost urmărită în CRUSADE din iulie 2001 până în decembrie 2006. [36]

Populația de pacienți a inclus pacienți consecutivi cu simptome ischemice în decurs de 24 de ore de la prezentare, cu o durată de 10 minute și caracteristici cu risc ridicat, cum ar fi modificări electrocardiografice ischemice ale segmentului ST (depresiune ST, 0,5 mm; supradenivelare tranzitorie ST, 0,5 până la 1,0 mm, cu o durată mai mică de 10 minute) și/sau biomarkeri cardiaci sau kinazină I (troponină I și/sau creatină). [CK-MB]) mai mare decât limita superioară normală în 24 de ore de la internarea în spital. Acest registru mare a oferit o oportunitate unică de a evalua utilizarea instrumentelor de stratificare a riscului, medicamentele recomandate, rezultatele clinice și intervențiile de îmbunătățire a calității. [6,19,36] De asemenea, a oferit feedback medicilor și spitalelor participanți cu privire la performanța lor în timp și în comparație cu instituții similare. [5] Un astfel de acces la date s-a dovedit important în stimularea îmbunătățirilor în îngrijirea sindromului coronarian acut NSTE la spitalele participante pentru livrarea terapiei acute și bazate pe ghiduri de externare, precum și pentru îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienți. CRUSADE a evidențiat lecții importante, inclusiv erori de omisiune (adică neutilizarea terapiilor dovedite a fi benefice) și erori de comisie (adică folosirea inadecvată sau incorectă a strategiilor de tratament, dozei, procedurilor la pacienții cu SCA NSTE. [51)]

NCDR-ACTION (Registrul național de date cardiovasculare-Rețeaua de rezultate ale tratamentului coronarian acut și al intervenției)

Succesul CRUSADE în îmbunătățirea îngrijirii pacienților și publicarea cercetării a atras atenția națională din partea Comisiei mixte, a plătitorilor privați, a Medicare și a grupurilor de specialitate, cum ar fi ACC. NCDR a decis să combine mai multe inițiative de îmbunătățire a calității (QI), inclusiv CRUSADE și NRMI, pentru a lansa o nouă inițiativă de îmbunătățire a siguranței și a rezultatelor pentru pacienții cu SCA prin dezvoltarea registrului NCDR-ACTION. Începând din ianuarie

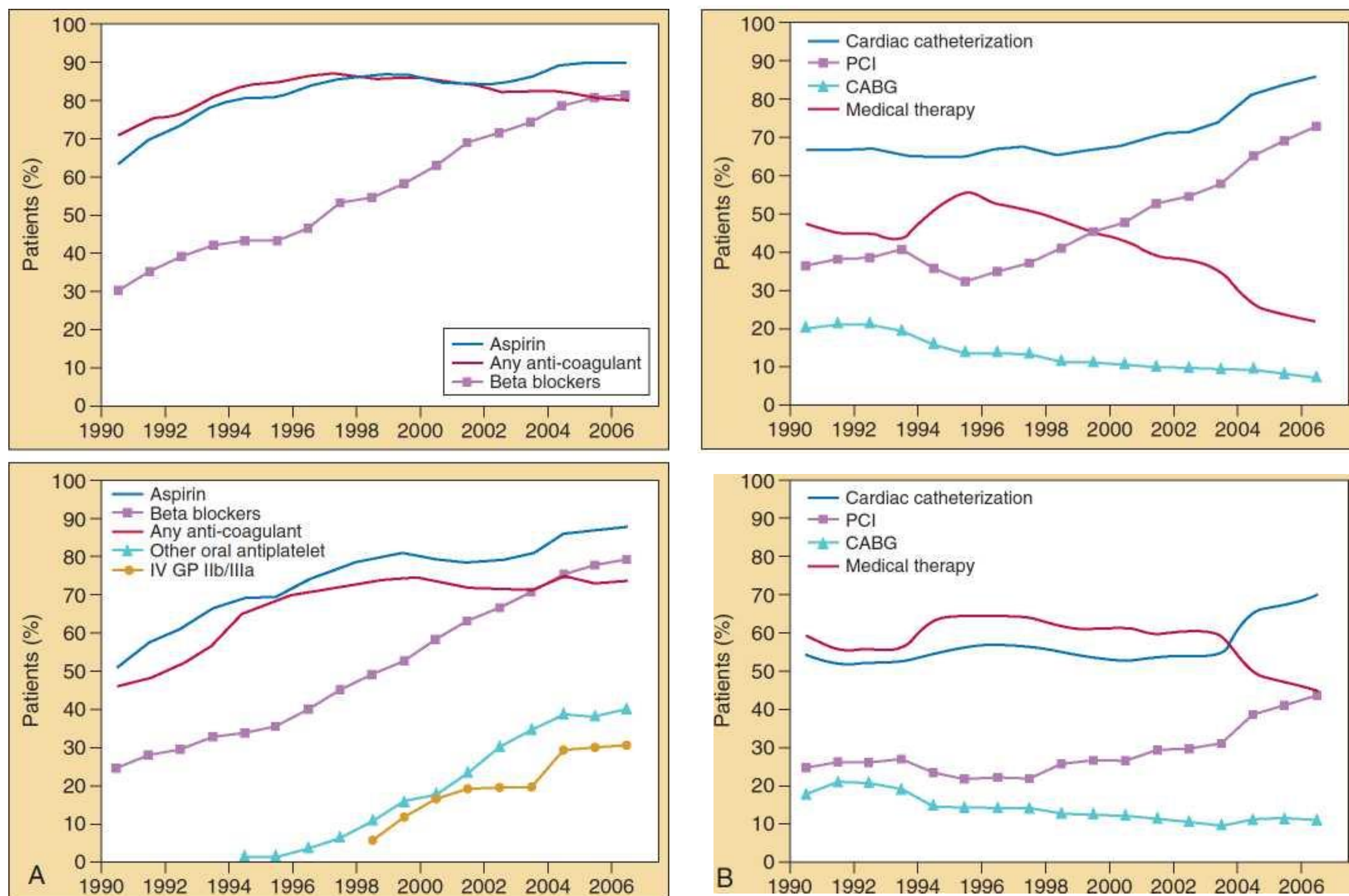


FIGURE 5-5 Temporal trends in medical therapies administered within 24 hours of admission in NRMI patients. **A,** Patients presenting with STEMI *(upper panel)* and with NSTEMI *(lower panel).* (Other oral antiplatelets and GP IIb/IIIa recorded in NRMI after 1994 and 1998, respectively.) **B,** Trends in procedural interventions in patients with AMI (STEMI, *upper panel;* NSTEMI, *lower panel)* (1990-2006).

2007, această inițiativă a combinat colectarea datelor și caracteristicile de raportare de calitate ale acestor două registre naționale de conducere ACS pentru a crea o bază de date mai mare și mai cuprinzătoare a pacienților cardio-vasculari, atât pentru STEMI, cât și NSTEMI.

Criteriile de includere au inclus pacienți care au prezentat simptome ischemice acute în ultimele 24 de ore, reflectate de obicei printr-un diagnostic primar de STEMI sau NSTEMI. Pacienții internați pentru alte afecțiuni clinice care au dezvoltat ulterior primul debut al simptomelor ischemice, împreună cu supradenivelare persistentă a segmentului ST și/sau markeri cardiaci pozitivi, ulterior în timpul spitalizării, au fost excluși.

Registrul NCDR-ACTION își propune să stabilească o abordare națională prin înscrierea majorității spitalelor din SUA pentru a îmbunătăți înțelegerea tiparelor de tratament STEMI și NSTEMI, a rezultatelor clinice, a siguranței medicamentelor și a calității generale a îngrijirii oferite pacienților cu SCA printr-un registru care va oferi feedback direct medicilor și instituțiilor inițiate prin inițiativa CRUSADE QI.

Lecții învățate din registrele sindromului coronarian acut din America de Nord

Utilizarea insuficientă a terapiei medicale recomandate

Din motive care nu sunt pe deplin înțelese, anumiți pacienți cu risc ridicat care prezintă IAM tind să fie subtratați cu terapie bazată pe dovezi în comparație cu pacienții cu risc mai scăzut. Acestea includ pacienți în vârstă, diabetici, femei, afro-americani, pacienți cu insuficiență renală și pacienți cu insuficiență cardiacă. [52, 53] Deoarece respectarea ghidurilor îmbunătățește rezultatele și deoarece pacienții cu risc ridicat au o mortalitate mai mare , acești pacienți ar trebui să primească terapie care se potrivește cel mai bine cu ghidurile. În practică, însă, se întâmplă opusul.

În registrul NRMI-4, dintre toți pacienții cu NSTEMI care erau eligibili pentru inhibitori ai glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, doar 25% au primit terapia. [10] Analiza datelor CRUSADE a arătat că pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani care se prezentau cu IAM au primit semnificativ mai puține aspirină, beta-blocante și statine la externare și au fost mai puțin probabil să li se testeze nivelul lipidelor. [54, 55] Inhibitorii GP IIb/IIIa din datele CRUSADE au fost, de asemenea, mult mai puțin frecvent utilizați la pacienții mai în vârstă. [56] Disparități similare există pentru afro-americani în comparație cu albii și pentru femei în comparație cu bărbați. [21,52,53] Deși femeile au o incidență mai mare a decesului, a IAM recurent și a insuficienței cardiace după IAM, acestea sunt tratate mai rar în conformitate cu ghidurile ACC-AHA decât bărbații. De asemenea, este mai puțin probabil să primească angiografie, intervenție coronariană percutanată, bypass și inhibitori GP IIb/IIIa. [57, 58]

Pacienții cu boală cronică de rinichi au de obicei comorbidități multiple, cum ar fi diabetul, hipertensiunea arterială, boala coronariană și insuficiența cardiacă. Acești pacienți au o mortalitate ridicată asociată cu SCA și cele mai multe dintre studiile randomizate nu au reușit să-i studieze pe acești pacienți. CRUSADE a arătat că, în ciuda caracteristicilor cu risc ridicat la pacienții cu boală cronică de rinichi, aceștia au fost mai puțin probabil să primească terapii antiplachetare și antitrombotice și mult mai puțin probabil să primească

 cateterizare și revascularizare cardiacă. Chiar și intervențiile simple și inofensive, cum ar fi consilierea pentru renunțarea la fumat , modificarea dietei și trimiterea către unități de reabilitare cardiacă, au fost subutilizate în rândul acestor pacienți. [59]

Diabetul, insuficiența cardiacă și nivelul de troponină ușor crescut sunt toți indicatori de prognostic prost bine stabiliți, care sunt asociați în mod paradoxal cu o aderență mai scăzută la ghidurile de management. [60, 61] În mod similar, deși pacienții cu NSTEMI au o mortalitate pe termen lung mai mare în comparație cu pacienții cu STEMI și, prin urmare, merită măsuri de prevenire secundare egale sau mai bune, ei sunt de fapt mai puțin probabil ca pacienții cu STEMI să primească aspirină, beta-blocante, inhibitori ECA, agenți de scădere a lipidelor, consiliere pentru renunțarea la fumat și trimitere pentru reabilitare cardiacă. [6, 62]

CRUSADE a arătat, de asemenea, că lipsa de asigurare și îngrijire de către noncardiologi au fost predictori puternici ai utilizării insuficiente a terapiilor recomandate de ghid și a rezultatelor adverse. [63]

Întârzierea tratamentului pacienților cu STEMI

Timp mai scurt de la debutul simptomelor până la reperfuzie în STEMI se corelează în mod constant cu o mortalitate mai scăzută la pacienții tratați cu terapie fibrinolitică și PCI. ACC-AHA au recomandat un timp până la fibrinoliză mai mic de 30 [5] minute și timp până la PCI mai mic de 90 de minute. [27] Cifrele actuale, însă, sunt departe de a îndeplini orientările. [64] Analiza NRMI-3 și NRMI-4 a arătat că între 1999 și 2002, doar 46% dintre pacienții cu STEMI care au primit terapie fibrinolitică au fost tratați în decurs de 30 de minute și doar 35% dintre pacienții tratați cu ICP primar au fost tratați în 90 de minute. [48]

O analiză recentă a fost raportată de la pacienții CRUSADE (*A* = 2111, ianuarie până în decembrie 2006) și ACTION (*A* = 2013, ianuarie până în martie 2007) cu STEMI. Rata PCI primară în rândul pacienților cu STEMI fără o contraindicație enumerată la reperfuzie în CRUSADE (*A* = 2111) a fost de 80,3% față de 75,4% la pacienții similari cu STEMI (*A* = 2013) în ACTION. A existat o reducere progresivă a timpilor mediani de DTB pentru PCI primară, precum și mai mulți pacienți cu DTB ori de 90 de minute sau mai mult în timp. Cu toate acestea, chiar și în cel mai recent trimestru, doar două treimi dintre pacienții PCI primari netransferați au avut timpi DTB de 90 de minute sau mai puțin. Aceste constatări sugerează că inițiativele naționale precum Alianța D2B au un impact asupra timpilor DTB. Cu toate acestea, aceste date evidențiază și nevoile care rămân pentru evaluarea și îmbunătățirea continuă a calității. [65]

Preocupări de siguranță în managementul sindromului coronarian acut

S-a acordat o atenție sporită complicațiilor hemoragice la pacienții cu SCA, deoarece sângerarea crește costul spitalizării și a fost asociată cu o mortalitate de până la trei ori mai mare. [66-69] CRUSADE a evidențiat problema supradozajului cu heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică și inhibitori ai GP IIb/IIIa la pacienții cu SCA (Fig. 5-6). Rezultatele au indicat că 42% dintre pacienții cu SCA NSTE primesc o doză inițială sau mai multe în afara intervalului recomandat. [55] O doză în exces de heparină nefracționată (HNF) a fost administrată la 32,8% dintre pacienți, heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) la 13,8% și inhibitori ai GP IIb/IIIa la 26,8%. Supradozajul cu medicamente a fost asociat cu o creștere semnificativă a sângerărilor majore, 13,6% cu exces de HNF, 12,5% cu exces de HBPM și 17,5% cu exces de inhibitori ai GP IIb/IIIa. De asemenea, a arătat că, în mod paradoxal, acei pacienți pentru care teama de sângerare a împiedicat medicul să administreze medicamente antitrombotice (cum ar fi adulții în vârstă) au fost cei mai probabil să primească o doză în exces.

Un studiu recent CRUSADE a evaluat, de asemenea, predictorii și consecințele transfuziilor de sânge în rândul pacienților cu SCA NSTE. [66, 70] Rata de transfuzie în rândul pacienților cu SCA NSTE care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale de bypass de grefă coronariană a fost de 10,3%, iar insuficiența renală, vârsta înaintată și sexul feminin au fost printre cei mai puternici predictori ai utilizării transfuziei de sânge. Riscul ajustat de mortalitate asociat transfuziei a fost cu aproximativ două treimi mai mare (odds ratio [OR], 1,67; interval de încredere [IC] 95%, 1,48 până la 1,88). Astfel, analizele CRUSADE au întărit conceptul că dozarea corectă a agenților antitrombotici recomandați este la fel de importantă ca și utilizarea acestor medicamente.

Respectarea ghidurilor și supraviețuirea îmbunătățită

Datele din registrul CRUSADE au arătat că rata mortalității în spital la pacienții cu SCA NSTE din lumea reală este de 4,9%, ceea ce este mult mai mare decât cea observată în studiile controlate randomizate (1,5% până la 1,9%). [5] Sa demonstrat, de asemenea, că ghidurile bazate pe dovezi pentru tratamentul SCA au fost insuficient utilizate, iar creșterea aderării la ghid a dus la o reducere semnificativă a ratelor mortalității. Spitalele cu cele mai mari scoruri de aderență au avut cea mai mică incidență a - mortalității spitalicești (4,2%). Spitalele cu cele mai mici scoruri de aderență au avut o rată de mortalitate mai mare (6,3%). Astfel, pentru

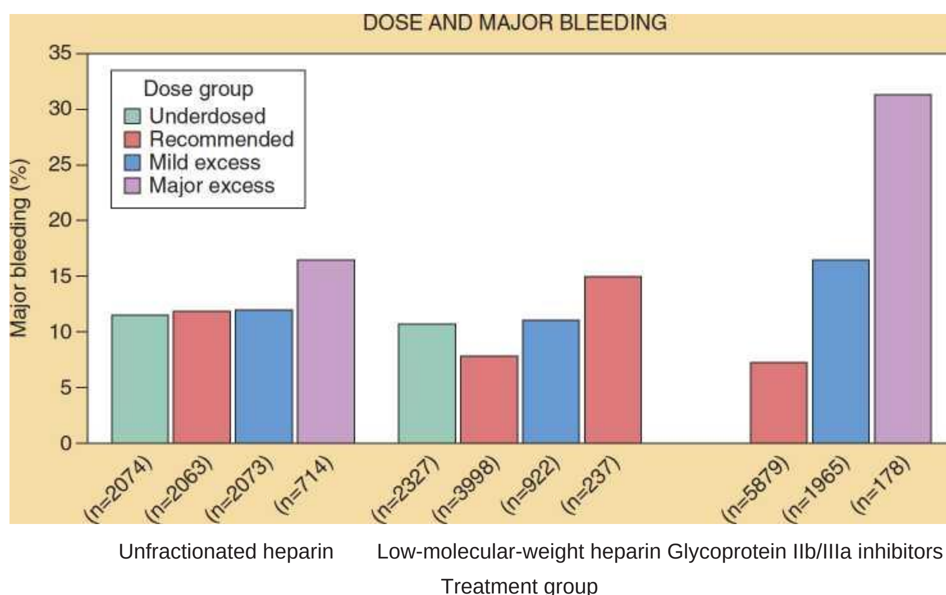


FIGURE 5-6 Antithrombotic dosing and major bleeding (CRUSADE).

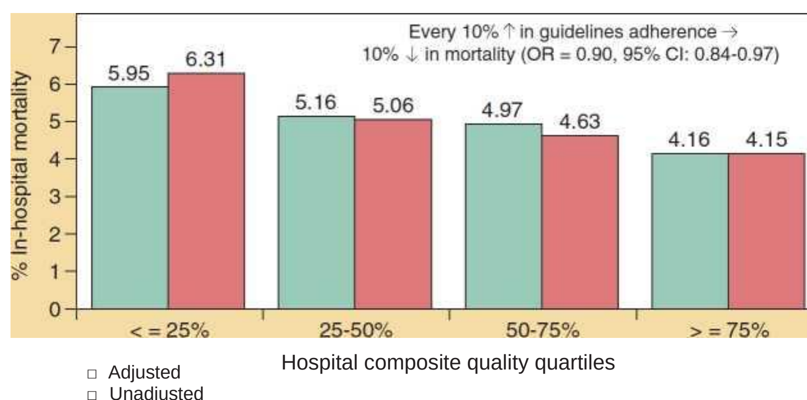


FIGURE 5-7 Hospital performance and outcomes in CRUSADE.

la fiecare creștere cu 10% a respectării ghidului, a existat o reducere cu 10% a mortalității (OR, 0,90; 95% CI, 0,84 până la 0,97; Fig. 5-7). În mod similar, o analiză din baza de date NRMI-4 a pacienților internați între 2000 și 2002 a arătat o rată neajustată a mortalității în spital de 14,3% la pacienții cu STEMI și 12,5% pentru NSTEMI, care au fost mult mai mari decât se aștepta. [6] Acest lucru a fost legat de utilizarea insuficientă a terapiilor dovedite. Între 12% și 15% dintre pacienți nu au primit aspirină în decurs de 24 de ore, aproximativ 20% nu au primit un beta-blocant și mulți pacienți nu au fost supuși unor proceduri de bază, cum ar fi cateterismul, de obicei la populația NSTE.

Performanța spitalului și rezultatele sindromului coronarian acut

Spitalele sunt supuse unei presiuni din ce în ce mai mari pentru a-și îmbunătăți calitatea îngrijirilor. Agențiile guvernamentale, organizațiile de acreditare și plătitorii de asigurări au impus măsuri obiective de aderare la măsurile de performanță. [30-32] Anterior, existau puține date care să arate asocierea dintre performanța procesului spitalicesc și rezultate. Cercetătorii CRUSADE au raportat rezultatele comparării performanței spitalelor din Statele Unite, care au arătat că rezultatele pacienților care demonstrează o mortalitate îmbunătățită au fost asociate cu niveluri mai mari de aderență a ghidurilor de către un spital. [5] În general, cele nouă tratamente recomandate de ghidul ACC-AHA au fost respectate doar în 74% dintre cazurile eligibile. A existat o variație largă în scorul de aderență al ghidului pentru fiecare spital în parte, de la 40% până la 85% (Fig. 5-8). Rata de aderență a ghidului compozit s-a corelat semnificativ cu mortalitatea în spital, ratele de mortalitate observate scăzând de la 6,3% pentru cel mai scăzut quartil de aderență la 4,1% pentru cel mai mare quartil de aderență. CRUSADE a mai arătat că spitalele non-profesionale sau cu scop lucrativ tind să obțină un scor mai mic decât spitalele academice sau non-profit. [51] Interesant este că rezultatul pacienților cu IAM sa dovedit a fi mai bun atunci când îngrijirea a fost oferită de un cardiolog. Acest lucru este probabil legat de o mai bună implementare a terapiei medicale recomandate și de utilizarea mai mare a terapiei de reperfuzie de către cardiologi, care ar putea explica cea mai mare parte a diferențelor observate de rezultat.

Odată cu inițiativa de îmbunătățire a calității CRUSADE, a existat o îmbunătățire în timp a aderenței generale, precum și utilizarea crescută a terapiilor pe termen scurt și lung pentru SCA. Acest lucru a generat un interes și entuziasm semnificativ pentru inițiativa de îmbunătățire a calității CRUSADE la toate nivelurile, de la medicii din spitale individuale până la plătitorii naționali de asistență medicală. [19]

ACTION Registry-GTWG

Colegiul American de Cardiologie Fundația NCDR și Asociația Americană a Inimii GWTG și-au unit recent forțele pentru a lupta împotriva atacurilor de cord prin crearea unui registru național unificat ACS pentru a măsura și îmbunătăți îngrijirea pacientului cardiovascular. [71] Această colaborare se alătură a două registre naționale de top pentru bolile coronariene, NCDR ACTION Registry și AHA GWTG—CAD Registry, pentru a crea cea mai mare și mai completă bază de date națională de pacienți cardiovasculari de până acum.

40 dezvoltat de profesia medicală. Acest nou registru, numit ACTION Registry-GWTG, va stabili standardul național pentru înțelegerea și îmbunătățirea calității, siguranței și a rezultatelor îngrijirii acordate pacienților cu boală coronariană. Acesta va aduce cele mai bune dintre ambele programe într-un singur registru, oferind în cele din urmă mai multă putere de analiză comparativă și de îmbunătățire a calității pentru sute și eventual mii de spitale din întreaga țară care oferă îngrijire pacienților cu SCA.

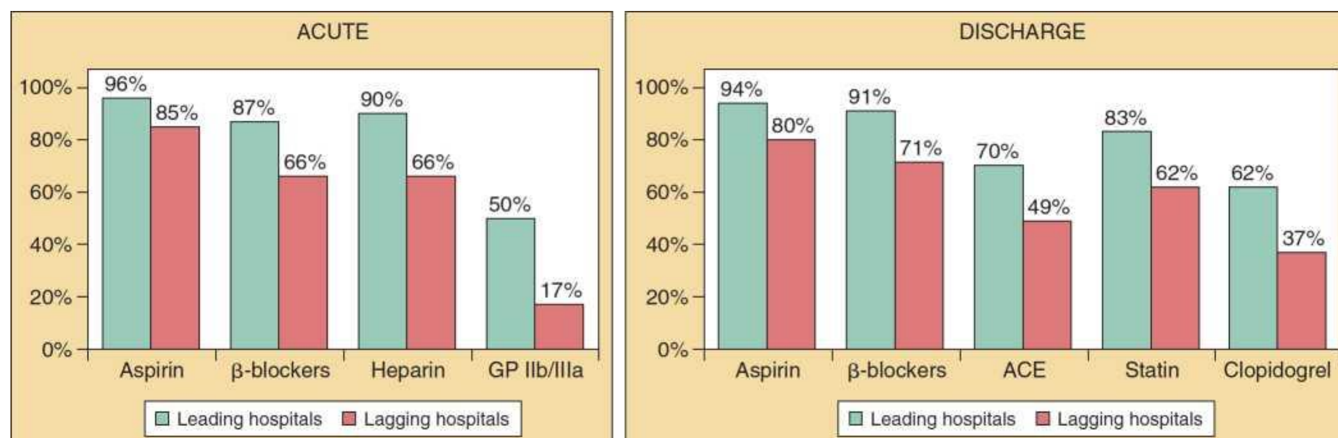


FIGURE 5-8 Variability in health care at leading and lagging centers.

REZUMAT

Au fost realizate progrese semnificative în tratamentul ACS în ultimele 2 decenii, corelând cu îmbunătățiri ale rezultatelor pacientului. Cu toate acestea, rămân încă de completat lacune pentru a permite implementarea pe scară mai largă a terapiilor dovedite, în special în grupurile cu cel mai mare risc. Respectarea tratamentului recomandat de ghidul ACC-AHA este puternic asociată cu scăderea mortalității la pacienții cu SCA. Registrele din lumea reală joacă un rol cheie în traducerea și implementarea eficientă a ghidurilor de tratament bazate pe dovezi și oferă măsuri de îmbunătățire a calității.

REFERINȚE

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2008: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului pentru statistici privind accidentele vasculare cerebrale. Tiraj 2008;117:e25-e146.
2. Fox KA, Steg PG, Eagle KA și colab.: Declinul ratelor de deces și insuficiență cardiacă în sindroamele coronariene acute, 1999-2006. JAMA 2007;297:1892-1900.
3. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E și colab.: Tendințe în prezentarea caracteristicilor și mortalității spitalicești în rândul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare și fără supradenivelare ST în Registrul național al infarctului miocardic din 1990 până în 2006. Am Heart J 2008;156:1026-103.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boală coronariană, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-2398.
5. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al: Asocierea între performanța procesului spitalicesc și rezultatele în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute. JAMA 2006;295:1912-1920.
6. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, și colab.: Calitatea îngrijirii prin clasificarea infarctului miocardic: modele de tratament pentru supradenivelarea segmentului ST vs infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. Arch Intern Med 2005;165:1630-1636.
7. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al: Tendințe temporale în tratamentul a peste 1,5 milioane de pacienți cu infarct miocardic în SUA din 1990 până în 1999: The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. J Am Coll Cardiol 2000;36-2063.
8. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW și colab.: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, partea II: infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: o declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American Heart Association on Clinical Cardiol ogy: în colaborare cu Societatea de Cardiologie Geriatrică. Tiraj 2007; 115:2570-2589.
9. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, și colab: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, partea I: Sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: o declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American Heart Association on Clinical Cardiology: în colaborare cu Societatea de Cardiologie Geriatrică. Tiraj 2007;115:2549-2569.
10. Jaber WA, Holmes DR Jr: Rezultatul și calitatea îngrijirii pacienților care au infarct miocardic acut. Med Clin North Am 2007;91:751-768.
11. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al: Rezultatul la 1 an după o strategie invazivă în comparație cu o strategie non-invazivă în boala coronariană instabilă: studiul randomizat invaziv FRISC II. Anchetatorii FRISC II. Revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană. Lancet 2000;356:9-16.
12. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab.: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-1887.
13. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al: Comparația angioplastiei cu stentarea, cu sau fără abciximab, în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2002;346:957-966.
14. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT și colab: Relația dintre timpul de debut al simptomelor și timpul de la balon și de la ușă la balon cu mortalitatea la pacienții supuși angioplastiei pentru infarct miocardic acut. JAMA 2000;283:2941-2947.
15. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM și colab.: Caracteristicile inițiale, practicile de management și rezultatele în spital ale pacienților spitalizați cu sindroame coronariene acute în Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Am J Cardiol 2002;90: 358-363.
16. Bahit MC, Cannon CP, Antman EM și colab.: Comparație directă a caracteristicilor, tratamentului și rezultatelor pacienților înscriși față de pacienții neînscriși într-un studiu clinic la centrele care participă la TIMI 9 Trial și TIMI 9 Registry. Am Heart J 2003;145:109-117.
17. Roe MT, Ohman EM, Pollack CV Jr, et al: Schimbarea modelului de îngrijire pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. Am Heart J 2003;146:605-612.
18. Haim M, Behar S, Boyko V și colab.: Prognosticul unei prime undă Q versus infarct miocardic fără undă Q în era reperfuziei. Am J Med 2000;108:381-386.
19. Glickman SW, Boulding W, Staelin R, et al: Un cadru pentru îmbunătățirea calității: O analiză a factorilor responsabili pentru îmbunătățirea la spitalele care participă la inițiativa de îmbunătățire a calității Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. Am Heart J 2007;154:1206-1220.
20. Sharis PJ, Cannon CP, Rogers WJ și colab.: Predictori ai mortalității, angiografiei coronariene și revascularizării în angina pectorală instabilă și infarctul miocardian acut fără supradenivelare (registrul TIMI III). Am J Cardiol 2002;90:1154-1156.
21. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al: Utilizarea strategiilor precoce de management invaziv pentru pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: Rezultatele inițiativei de îmbunătățire a calității CRUSADE. JAMA 2004;292: 2096-2104.
22. Fonarow GC, French WJ, Parsons LS, et al: Utilizarea medicamentelor hipolipemiante la externare la pacientii cu infarct miocardic acut: Date din Registrul National al Infarctului Miocardic 3. Circulation 2001;103:38-44.
23. Hemingway H, Crook AM, Feder G și colab.: Subutilizarea procedurilor de revascularizare coronariană la pacienții considerați candidați adecvați pentru revascularizare. N Engl J Med 2001;344:645-654.
24. Mehta RH, Ruane TJ, McCargar PA, și colab.: Tratamentul pacienților diabetici vârstnici cu infarct miocardic acut: Perspectivă din Proiectul Cooperative Cardiovascular din Michigan. Arch Intern Med 2000;160:1301-1306.
25. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al: Calitatea îngrijirii medicale oferite adulților în Statele Unite. N Engl J Med 2003;348:2635-2645.
26. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor 2002 pentru pacienții cu angină non-denivelată). Infarct miocardic cu supradenivelare ST): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 2007;116:e148-e304.
27. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarct: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Canadian Cardiovascular Society of Family Group, susținut de Academia Americană de Medicină de familie: pentru a revizui noi dovezi și a actualiza Ghidurile ACC/AHA 2004 pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST, scris în numele Comitetului de redactare din 2004. Tiraj 2008;117:296- 329.
28. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2000 Coronary Guidelines for 2000). Tiraj 2006;113:156-175.
29. Marshall MN, Shekelle PG, Leatherman S, Brook RH: Publicarea datelor de performanță: ce ne așteptăm să câștigăm? O revizuire a dovezilor. JAMA 2000;283: 1866-1874.
30. Lee TH, Meyer GS, Brennan TA: O cale de mijloc privind responsabilitatea publică. N Engl J Med 2004;350:2409-2412.
31. Epstein AM, Lee TH, Hamel MB: Medicii plătiți pentru îngrijiri de înaltă calitate. N Engl J Med 2004;350:406-410.
32. Glickman SW, Ou FS, DeLong ER și colab: Plătiți pentru performanță, calitatea îngrijirii și rezultatele în infarctul miocardic acut. JAMA 2007;297:2373-2380.
33. Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR și colab.: De la studii randomizate la studii de registru: traducerea datelor în informații clinice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5: 613-620.
34. Staman KL, Roe MT, Fraulo ES, et al: Instrumente de îmbunătățire a calității concepute pentru a îmbunătăți aderarea la Ghidurile ACC/AHA pentru îngrijirea pacienților cu sindroame coronariene acute non-segment ST: Inițiativa de îmbunătățire a calității CRUSADE. Crit Pathw Cardiol 2003;2:34-40.
35. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al: Îmbunătățirea calității îngrijirii pentru infarctul miocardic acut: Inițiativa Ghidurilor aplicate în practică (GAP). JAMA 2002;287:1269-1276.
36. Blomkalns AL, Roe MT, Peterson ED și colab.: Cercetarea privind implementarea ghidurilor: Explorarea decalajului dintre dovezi și practică în Inițiativa de îmbunătățire a calității CRUSADE. Acad Emerg Med 2007;14:949-954.
37. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Tratamentul îmbunătățit al bolii coronariene prin implementarea unui program de management al aterosclerozei în spitalizare cardiacă (CHAMP). Am J Cardiol 2001;87:819-822.
38. Fonarow GC, Gawlinski A: Motivația și proiectarea programului de management al erosclerozei în spitalizare cardiacă de la Universitatea din California, Los Angeles. Am J Cardiol 2000;85:10A-17A.
39. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, et al: Obțineți ghidurile pentru prevenirea secundară cardiovasculară: rezultate pilot. Arch Intern Med 2004;164:203-209.
40. Smaha LA: programul Asociația Americană a Inimii Get With The Guidelines. Am Heart J 2004;148:S46-S48.
41. Mazzini MJ, Stevens GR, Whalen D și colab.: Efectul unei Asociații Americane de Inimă Get With the Guidelines calea clinică bazată pe program asupra trimiterii și înscrierii în reabilitarea cardiacă după infarct miocardic acut. Am J Cardiol 2008;101:1084-1087.
42. McCarthy M: Strategia SUA privind ghidurile inimii face un început promițător. Lancet 2001;358: 1618.

43. Eagle KA, Mehta RH, Riba AL, și colab.: Luarea liniilor directoare ACC/AHA pentru îngrijirea acute 56. Infarctul miocardic la pat: proiectele GAP în sud-estul Michigan. A.m
Heart J 2004;148:S49-S51.
44. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL și colab.: Îngrijirea standardizată bazată pe ghiduri este asociată 57. cu o mortalitate substanțial mai mică la pacienții cu infarct miocardic acut : Proiectele GAP (Ghidele Colegiului American de Cardiologie aplicate în practică) din Michigan. J Am Coll Cardiol 2005;46:1242-1248.
45. Rogers AM, Ramanath VS, Grzybowski M, și colab.: Asocierea dintre ghidul- 58.
instructiuni de tratament bazate pe punctul de externare si mortalitate mai scazuta pe 1 an la pacientii cu Medicare dupa infarct miocardic acut: Initiativa Colegiului American de Cardiologie Applied in Practice (GAP) din Michigan. Am Heart J 2007;154:461-469.

60.
46. Gibson CM: NRMI și modelele actuale de tratament pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST . Am Heart J 2004;148:S29-S33.
47. Peterson ED, Shah BR, Parsons L, et al: Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarct in the National Registry of Myocardial Infarct from 1990 to
2006. Am Heart J 2008;156:1045-1055.
48. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al: Îmbunătățirea spitalului în timp până la reperfuzie
la pacienții cu infarct miocardic acut, 1999 până în 2002. J Am Coll Cardiol 62. 2006;47:45-51.
49. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, și colab: Efectul timpului de la ușă la balon asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. J Am Coll Cardiol 63. 2006;47:2180-2186.
50. Hoekstra JW, Pollack CV, Jr, Roe MT, et al: Îmbunătățirea îngrijirii pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST în departamentul de urgență: inițiativa CRUSADE 64. Acad Emerg Med 2002;9:1146-1155.
51. Tricoci P, Peterson ED, Roe MT: Modele de aderență a ghidurilor și livrarea îngrijirii pentru pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST 65. (din CRUSADE Quality Improvement Initiative). Am J Cardiol 2006; 98:30Q-35Q.
52. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, și colab.: Disparități de gen în diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: observații pe scară largă de la CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Heart Association of American College of American Guidelines). Inițiativa de îmbunătățire a calității. J Am Coll Cardiol 2005;45:832-837.
53. Sonel AF, Good CB, Mulgund J, et al: Variații rasiale în tratament și rezultate ale 68.
Pacienți alb-negru cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST cu risc ridicat: Perspective de la CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines?)

69.
Tiraj 2005;111:1225-1232.
54. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al: Evoluția în îngrijirea cardiovasculară pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Rezultatele din 70. CRUSADE
National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1479-1487.
55. Alexander KP, Chen AY, Roe MT și colab.: Excesul de dozare de antiplachetare și antitrombină
agenți în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. JAMA 71. 2005;294:3108-3116.
Hoekstra JW, Roe MT, Peterson ED și colab.: Utilizarea precoce a inhibitorului glicoproteinei IIb/IIIa pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST **41 : selecția pacientului și modelele de tratament asociate.** Acad Emerg Med 2005;12:431-438.
Jani SM, Montoye C, Mehta R și colab.: Diferențele de sex în aplicarea terapiilor bazate pe dovezi pentru tratamentul infarctului miocardic acut: Ghidurile Colegiului American de Cardiologie aplicate în proiecte practice în Michigan. Arch Intern Med 2006;166:1164-1170.
Schulman KA, Berlin JA, Harless W, et al: Efectul rasei și sexului asupra recomandărilor medicilor pentru cateterizarea cardiacă. N Engl J Med 1999;340:618-626.
Han JH, Chandra A, Mulgund J și colab.: Boală renală cronică la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Am J Med 2006;119:248-254.
sindroamele coronare acute fără supradenivelare a segmentului ST . Arch Intern Med 2005;165:1870-1876.
Vikman S, Niemela K, Ilva T și colab: Subutilizarea modalităților de tratament bazate pe dovezi la pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare. Un studiu prospectiv la nivel național asupra sindromului coronarian acut (FINACS). Diabetes Res Clin Pract 2003;61:39-48.
Armstrong PW, Fu Y, Chang WC și colab.: Sindroame coronariene acute în studiul GUSTO-IIb: Perspective prognostice și impactul ischemiei recurente. Anchetatorii GUSTO-IIb . Tiraj 1998;98:1860-1868.
Calvin JE, Roe MT, Chen AY și colab.: Acoperire de asigurare și îngrijire a pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Ann Intern Med 2006; 145:739-748.
Shavelle DM, Rasouli ML, Frederick P și colab.: Rezultatul la pacienții transferați pentru o intervenție coronariană cutanată (un registru național al analizei infarctului miocardic 2/3/4). Am J Cardiol 2005;96:1227-1232.
Cannon CP, Roe MT, Brindis RG și colab.: Îmbunătățiri temporale în timpii de la ușă la balon pentru intervenția coronariană percutanată primară: rezultate din Registrele CRUSADE și ACTION. Prezentat la Simpozionul științific anual de terapie cardiovasculară transcateter, Washington, DC, octombrie 2007.
Rao SV, Jollis JG, Harrington RA și colab: Relația dintre transfuzia de sânge și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute. JAMA 2004;292:1555-1562.
Rao SV, O'Grady K, Pieper KS și colab: Impactul severității sângerării asupra rezultatelor clinice în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute. Am J Cardiol 2005;96:1200-1206.
Rao SV, O'Grady K, Pieper KS și colab.: O comparație a impactului clinic al sângerării măsurată prin două clasificări diferite în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute . J Am Coll Cardiol 2006;47:809-816.
Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al: Predictorii de sângerare majoră în sindroamele coronariene acute: Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Eur Heart J 2003;24:1815-1823.
Yang X, Alexander KP, Chen AY, și colab.: Implicațiile transfuziilor de sânge pentru pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: Rezultatele de la CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 2005;46:1490-1495.
ACTION Registry—GWTG: disponibil la http://www.ncdr.com/webncdr/ACTION .

SECȚIUNEA II

Perspective bazate pe boli

CAPITOLUL 6

Pathogenesis of Stable and Acute Coronary Syndromes

Jacob Fog Bentzon and Erling Falk

Leziuni vasculare care seamănă cu ateroscleroza au fost descrise în mumii egiptene și renascentiste, [1, 2] dar decesul și simptomele invalidante cauzate de - roza aterosclei au fost probabil rare înainte de sfârșitul secolului al XVIII-lea și au rămas relativ neobișnuite până la începutul secolului al XX-lea. [3] Din acest moment, incidența aterosclerozei simptomatice a crescut dramatic în Europa și Statele Unite până la mijlocul anilor 1900, [4] și creșteri de amploare comparabilă au avut loc mai târziu sau au loc acum în multe alte părți ale lumii, făcând ateroscleroza o cauză globală principală de deces și invaliditate în prezent. [5]

Descrierile patoanatomice ale bolii se întind în ultimii 250 de ani. În 1786, Edward Jenner a propus ca scleroza aterosclerotică coronariană să fie cauza anginei pectorale - boala descrisă cu câțiva ani înainte de Heberden - și, la mijlocul anilor 1800, histologia aterosclerozei era deja descrisă în detaliu de către Virchow și alții. [6] Angina pectorală a fost recunoscută a fi o boală mortală, dar cea mai comună legătură între ateroscleroză și moarte (adică, infarctul miocardic [IM] cauzat de tromboză coronariană) nu a fost descrisă decât în relatările lui Weigert și Osler în 1880 și 1910, [7] respectiv. Ar dura încă 50 de ani înainte ca Constantinides, Chapman și Friedman să descopere mecanismul care stă la baza majorității cazurilor de tromboză coronariană. [8-10] Ei au descoperit că majoritatea trombilor coronarieni sunt precipitați de ruperea plăcii aterosclerotice, prin care componentele plăcii foarte trombogenice sunt expuse sângelui care curge. Sa remarcat, de asemenea, că unii trombi s-au format pe plăci nerupturate cu neregularități minime ale suprafeței , iar mai târziu a fost introdus termenul de *eroziune a plăcii* pentru a descrie acest fenomen. [11] Astăzi, știm că nu numai IM, ci și angina instabilă și majoritatea cazurilor de moarte coronariană subită sunt cauzate de tromboze suprapuse plăcilor rupte sau erodate. Această patogeneză comună se reflectă în termenul clinic colectiv *sindrom coronarian acut* (SCA).

În acest capitol, vom trece în revistă patogeneza aterosclerozei, debutul ei precoce în viață și rata de progresie variabilă, eterogenitatea plăcilor de ateroscleroză și modul în care natura eterogenă a bolii se traduce în diferite prezentări clinice.

CLASIFICAREA ȘI PROGRESIA ATEROSCLEROZEI

Ateroscleroza este o boală cronică, inflamatorie, fibroproliferativă a intimei arterelor mari și mijlocii, caracterizată prin retenția și modificarea precoce a lipoproteinelor aterogene, recrutarea monocitelor și limfocitelor T și acumularea ulterioară de țesut fibros abundent. [12] Agentul cauzal este un nivel crescut de lipoproteine care conțin apolipoproteină B (apo B) în sânge, dar alți factori de risc, cum ar fi sexul masculin, hipertensiunea, diabetul și susceptibilitatea genetică modifică boala prin mecanisme doar parțial înțelese.

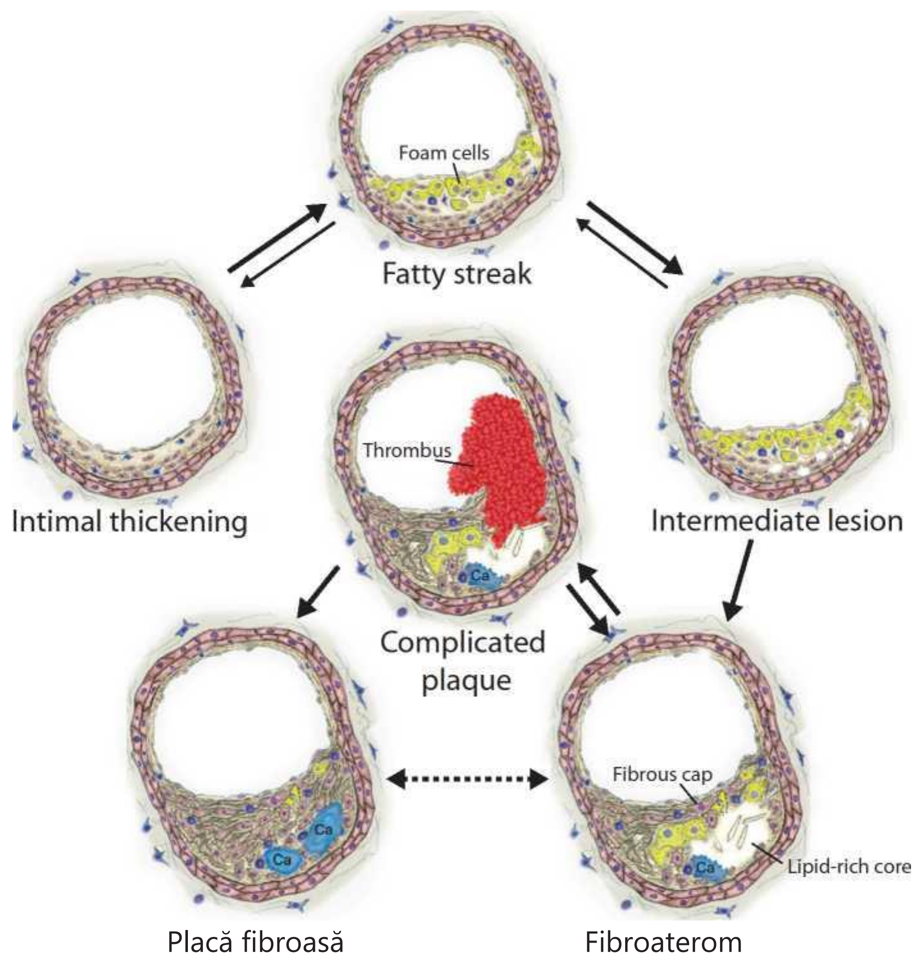


FIGURA 6-1 Versiune simplificată a patogenezei aterosclerozei, așa cum este descrisă de Comitetul pentru leziuni vasculare al Consiliului pentru ateroscleroză, AHA. Nomenclatura nu este complet identică cu cea aprobată de AHA. [15] Deoarece unele tipuri de leziuni avansate (de exemplu, fibroateroame, plăci fibroase) evoluează simultan în viață, interrelațiile lor sunt greu de rezolvat în studiile de autopsie. Ca, calcificare.

Clasificare

Ateroscleroza începe să se dezvolte devreme în viață, dar viteza de progres este imprevizibilă și variază semnificativ între diferiți subiecți. Cu toate acestea, chiar și la cei mai susceptibili la boală, este nevoie de obicei de câteva decenii pentru a dezvolta plăci obstructive sau predispuse la tromboză. Într-o serie de lucrări cheie, Comitetul pentru leziuni vasculare al Consiliului pentru ateroscleroză, Asociația Americană a Inimii (AHA), a revizuit modul în care patogeneza aterosclerozei poate fi dedusă din analizele histologice ale leziunilor la locații arteriale definite la persoane de la copilărie până la bătrânețe. [13-15] Consiliul AHA a propus, de asemenea, o schemă de clasificare utilizată pe scară largă pentru tipurile de leziuni aterosclerotice, care a fost actualizată în 2000. [16] O clasificare alternativă, care subliniază legătura dintre morfologia plăcii aterosclerotice și prezentările clinice , a fost sugerată de Virmani și colegii săi. [17]

Figura 6-1 prezintă o versiune simplificată a clasificării AHA și secvența propusă a progresiei leziunii. Ateroscleroza este o boală eterogenă și un singur pacient cu boală avansată va găzdui în mod obișnuit toate aceste tipuri diferite de leziuni în diferite locuri ale arborelui coronarian (Fig. 6-2). Cu toate acestea, de asemenea, în cadrul segmentelor de artere foarte scurte, mai multe tipuri de leziuni pot fi identificate în imediata apropiere prin secționare în serie. Ultimul tip de variație provine din

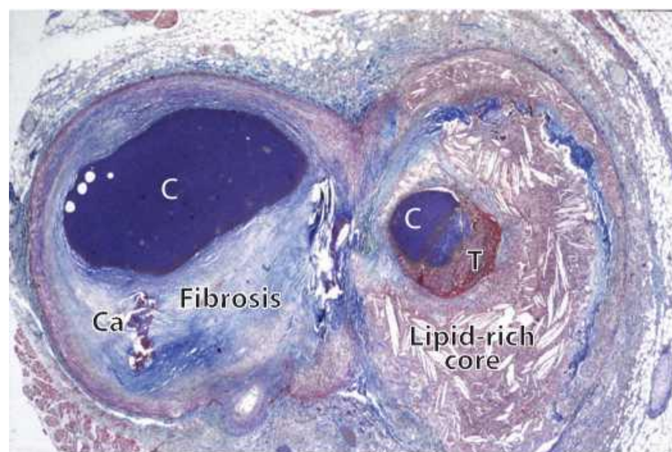


FIGURE 6-2 Severe atherosclerosis, a variable mixture of lesion types. This cross-sectioned coronary artery bifurcation illustrates a fibrous plaque *(left)* in the left circumflex and a complicated plaque with a nonocclusive thrombosis in the obtuse branch *(right)* (elastin-trichrome stain). C, contrast in the lumen; Ca, calcification; T, thrombosis.

 faptul că clasificările actuale ale aterosclerozei atribuie tipuri de leziuni pe baza secțiunilor transversale subțiri (câțiva microni) ale unei structuri tridimensionale care variază considerabil ca morfologie pe direcția longitudinală. [18]

6 Intima arterială normală

Peretele arterial este compus din trei straturi - tunica intimă (stratul interior), tunica medie (stratul mijlociu) și tunica adventicia (stratul exterior). Intima este definită ca regiunea care se extinde de la lumenul arterial, inclusiv endoteliul, până la lamina elastică internă. Adesea, nu are mai mult de câteva straturi celulare groase, dar în regiunile discrete, reproductibile ale arborelui arterial normal, intima este îngroșată și constă dintr-un strat bogat în proteoglicani subendotelial și un strat musculoelastic mai profund cu celule musculare netede (SMC) și fibre elastice. [13] Aceste îngroșări intimale se formează probabil ca o adaptare fiziologică la efortul de forfecare scăzut și/sau oscilator al peretelui. Ele sunt localizate în principal în apropierea punctelor de ramificație a vaselor sau de-a lungul curburilor vaselor interioare. [19,20] La oameni și animale fără ateroscleroză, aceste situsuri sunt caracterizate în continuare prin modificări ale formei și ratei de replicare a celulelor endoteliale, expresia moleculelor de adeziune și recrutarea de celule dendritice din monocitele circulante. [21,22]

Îngroșările intimale sunt afectate precoce în timpul aterogenezei; sunt *predispuse la ateroscleroză,* iar rata de progresie este mai mare aici decât în alte situsuri arteriale. Odată cu vârsta, intima adiacentă este din ce în ce mai implicată, astfel încât majoritatea arterelor coronare epicardice sunt afectate la persoanele care decedează din cauza unui SCA la vârsta înaintată. [23]

Progresia aterosclerozei

Leziuni cu celule spumoase

Mecanismul cheie de inițiere în ateroscleroză pare să fie reținerea lipoproteinelor care conțin apo B, în primul rând lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), la proteoglicanii extracelulari din intima arterială. [24,25] Picăturile de lipide extracelulare de particule LDL agregate și fuzionate în stratul bogat în proteoglicani de îngroșări intimale reprezintă primul semn microscopic de ateroscleroză la copii și adulți tineri. [26,27]

Modificarea subendotelială a lipoproteinelor reținute (de exemplu, agregare, fuziune, oxidare) de către enzime și radicali oxidativi dă o serie de lipide bioactive. [28] Fragmentele de lipoproteine modificate, la rândul lor, acționează ca mediatori proinflamatori care stimulează recrutarea, diferențierea și replicarea macrofagelor derivate din monocite prin inducerea moleculelor de adeziune endotelială, chimioatractanți și factori de creștere. [12,29] În intimă, macrofagele înghit cu aviditate particulele LDL modificate, dar nu native, prin receptorii captatori, [30] iar citoplasma lor devine plină cu picături de esteri de colesteril, dându-le aspectul de celule spumoase. Limfocitele T și celulele dendritice sunt, de asemenea, prezente din această etapă încolo, iar răspunsurile imune sunt un modulator important al procesului aterosclerotic. [31]

Celulele de spumă se acumulează în stratul luminal, bogat în proteoglicani, al intimei și, atunci când s-au format mai multe straturi de celule de spumă, ele pot fi vizibile cu ochiul liber pe suprafața intimă a arterelor sub formă de *dungi grase galbene.* Leziunile celulelor spumoase sunt inofensive și sunt complet reversibile dacă stimulii patologici locali care au determinat formarea lor se disipă. De exemplu, ele sunt prezente în arterele coronare la 50% dintre sugari în primele 6 luni de viață, dar numărul lor scade în anii următori. [32] La pubertate, de obicei culeg pere în regiunile predispuse la ateroscleroză ale arborelui arterial, [32] dar numai unele dintre acestea progresează în stadii mai avansate de ateroscleroză.

Leziuni intermediare

În unele leziuni ale celulelor spumoase, retenția lipoproteinelor din circulație continuă și este îmbunătățită, iar bazinele izolate de lipide extracelulare încep să se acumuleze în stratul musculoelastic de sub straturile de celule spumante. [14] Există dispersie sau pierdere locală a SMC-urilor intimale unde se formează bazinele, dar nu există o perturbare grosolană a structurii normale a intimei. [14,33] Studii recente au sugerat că formarea bazinelor de lipide este accentuată de eșecul clearance-ului fagocitic normal al celulelor spumei apoptotice.

Leziunile celulelor spumoase cu bazine bazale de lipide extracelulare sunt denumite *leziuni intermediare,* uneori denumite îngroșare patologică a intimalei, [17] deoarece ele reprezintă legătura istoric controversată dintre dungile grase inofensive și răspândite și leziunile avansate, mai localizate, relevante clinic. [14] Leziunile intermediare sunt evidente la vârsta de 20 până la 30 de ani în regiunile predispuse la ateroscleroză ale arterelor coronare. [14,34]

Fibroateroamele

Etapa critică care transformă leziunile precursoare reversibile (celule spumoase și leziuni intermediare) în (fibro)ateroame avansate ireversibile este conversia pool-urilor izolate de lipide în unul sau mai multe miezuri bogate în lipide confluente (sau, sinonim, miez necrotic, miez lipidic sau miez ateromatos). Acest proces perturbă ireversibil structura normală a intimei cu degradarea matricei extracelulare și moartea SMC-urilor locale și lasă în urmă o matrice lipsită, acela celulară de lipide (esteri de colesterol, colesterol liber, fosfolipide, trigliceride) și resturi celulare.

Apoptoza celulelor spumoase combinată cu clearance-ul fagocitar defect al celulelor apoptotice contribuie la formarea și creșterea miezului bogat în lipide. [35] Moartea celulară, atât apoptotică, cât și în alte forme, are loc la marginea miezului, [36] și antigeni macrofagi-specifici și microparticule apoptotice sunt prezente în materialul ateromatos. [37,38] Lipoproteinele pot, de asemenea, insuda direct din sânge în miez, fără a trece celulele de spumă, iar aceasta poate fi de fapt sursa dominantă cantitativ a lipidelor. [39] În plăcile mai avansate, hemoragia intraplacă în miez din nevasele poate fi o sursă importantă de lipide, în special de colesterol liber. [40] Neovascularizarea care se extinde de la vasa vasorum adventițială în regiunile de bază și umăr ale plăcii este o caracteristică comună în stadiul de fibroaterom.

Piesa de țesut care separă miezul bogat în lipide de sânge se numește *capac fibros.* Această structură joacă un rol extrem de important pentru consecințele clinice ale aterosclerozei, așa cum este detaliat mai jos. Capacul fibros constă inițial din stratul bogat în proteoglicani al intimei normale (cu SMC-uri intimale izolate și celule de spumă infiltrate), acum separat de mediul de bază prin miezul bogat în lipide în curs de dezvoltare. Treptat, totuși, țesutul intimal original este înlocuit și extins de țesut fibrotic bogat în colagen, care în cele din urmă crește pentru a deveni componenta dominantă cantitativ în cele mai avansate plăci. [41] Clasificarea AHA rezervă termenul *de fibroaterom* pentru leziunile cu fibroză și folosește termenul *de aterom* pentru leziunile cu doar țesut conjunctiv intimal normal [15]; alții folosesc termenul *fibroaterom* în mod colectiv pentru ambele tipuri de leziuni. [17]

Matricea fibroasă a plăcilor aterosclerotice este produsă de SMC de tip sintetic care, în comparație cu SMC-urile contractile normale ale mediilor arteriale, sunt dominate ultrastructural de organele implicate în sinteza proteinelor (reticul endoplasmatic aspru și aparatul Golgi) și prezintă capacități crescute de proliferare, migrare și sinteza matricei. [42] Câteva SMC de tip sintetic sunt prezente în intima normală, dar cresc substanțial ca număr în stadiul de fibroaterom. [15] O nouă ipoteză a implicat celulele progenitoare circulante, derivate din măduva osoasă

recrutarea acestor celule pe placa de ateroscleroză, [43, 44], dar studii experimentale recente pe modele de șoarece au arătat că doar proliferarea și migrarea celulelor locale, probabil SMC-uri contractile locale, sunt factori care contribuie. [45-47] Într-adevăr, SMC-urile contractile din intimă și mediu sunt capabile să se moduleze la fenotipul sintetic care produce matrice, iar această modulare fenotipică pare a fi cheia în formarea componentei fibroase a aterosclerozei. [42] În ultimii ani, comutatoarele moleculare care controlează fenotipul SMC au început să fie dezlegate, [48] dar indiciile extracelulare care direcționează procesul sunt incomplet înțelese.

O a treia componentă caracteristică a fibroateroamelor este calcificarea . Granulele microscopice de calciu se găsesc intracelular în unele organite SMC și extracelular în miezul bogat în lipide. [49] Aceste focare microscopice inițiale de calcificare se pot extinde pentru a forma bulgări mai mari și plăci de depozite de calciu, în special la baza miezului bogat în lipide. Acesta poate fi un proces reglat care amintește de formarea osoasă facilitată de SMC-uri osteogene modulate fenotipic sau de alte tipuri de celule din placă. [50, 51] Calcificările pot constitui cea mai mare parte a volumului plăcii.

Placi fibroase

Fibroateromul este semnul distinctiv al aterosclerozei și ceea ce a numit boala. *Athere* este greacă pentru terci sau terci și se referă la miezul bogat în lipide, iar *scleros* înseamnă dur, care descrie țesutul încapsulat fibrot și adesea calcificat. Cu toate acestea, multe plăci avansate la autopsie nu sunt fibroateroame, ci sunt plăci fibroase constând din țesut fibrotic relativ omogen cu calcificări, dar fără miez bogat în lipide. Geneza lor nu este pe deplin înțeleasă. Unii patologi cred că dezvoltarea unui nucleu bogat în lipide este condiția prealabilă a fibrozei, [16.] iar secționarea în serie arată adesea că un miez bogat în lipide este prezent în vecinătatea amonte sau în aval a secțiunii cu placă fibroasă. Dacă nu este cazul, un miez bogat în lipide format inițial poate să fi dispărut din cauza inactivității locale a procesului rotic ateroscler sau prin ruperea plăcii cu extrudarea miezului și vindecarea ulterioară (vezi mai târziu). Studiile de regresie la maimuțe au indicat că scăderea lipidelor poate transforma fibroateroamele în plăci fibroase. [49] Pe de altă parte, studii recente au arătat că unele plăci fibroase pot avea o geneză separată, dezvoltându-se în absența unui miez precedent bogat în lipide și a unei dungi grase. [34]

Placi complicate

Când este prezent un tromb, cu sau fără obstrucție luminală , leziunea se numește placă complicată și este subdivizată în continuare prin prezența sau absența rupturii plăcii. Cu ruptură (cunoscută și sub denumirea de fisurare a plăcii), trombul este în legătură directă cu miezul bogat în lipide al unui fibroaterom, printr-o întrerupere a calotei fibroase (Fig. 6-3). Când nu se poate identifica o astfel de ruptură în ciuda unei căutări amănunțite, se folosește termenul de *eroziune a plăcii* . Atât leziunile intermediare, fibroateroamele, cât și plăcile fibroase pot fi complicate de eroziunea plăcii. Ruperea plăcii este uneori folosită sinonim cu ruptura plăcii și uneori ca termen colectiv pentru ruptură și eroziune. Unii patologi recunosc o a treia categorie, dar rară, de plăci complicate, nodul calcificat. [17]

Plăci care provoacă angină stabilă

De-a lungul anilor, plăcile pot crește pentru a deveni atât de voluminoase încât lumenul arterial este redus sub un punct critic și se instalează ischemia, ducând la angina pectorală stabilă. [41] Cu toate acestea, cele mai avansate plăci la oameni nu vor provoca niciodată simptome. Acest lucru se datorează parțial pentru că stenoza nu limitează fluxul

până la severitate geometrică și parțial deoarece artera se dilată adesea în timpul aterogenezei. [52]

Determinanți ai severității stenozei

Severitatea obstrucției fluxului în arterele aterosclerotice depinde de dimensiunea plăcii, de vasoconstricție (spasm) și de remodelarea peretelui vasului. În timpul formării leziunilor aterosclerotice, segmentul de vas local se poate extinde și, prin urmare, poate păstra lumenul (remodelare expansivă, cunoscută și sub denumirea de remodelare pozitivă sau exterioară) [53] sau se micsoreaza pentru a o diminua (remodelarea

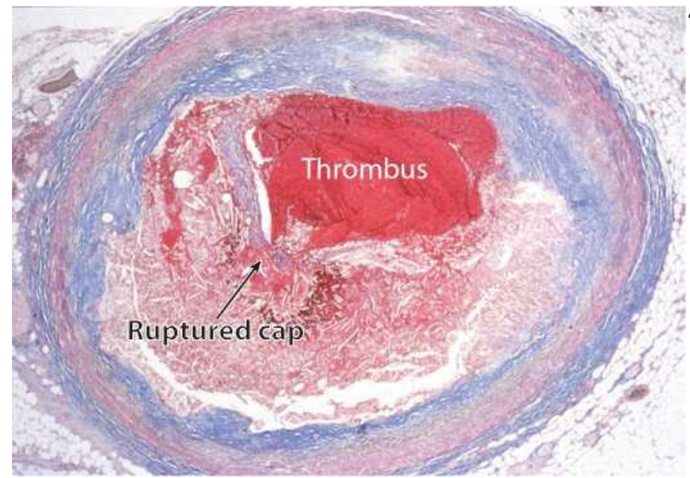


FIGURE 6-3 Plaque rupture. Shown is a cross section of a ruptured plaque with superimposed occlusive thrombosis. There is a structural defect in an extremely thin fibrous cap, with exposure of the highly thrombogenic core material to the blood (elastin-trichrome stain).

constrictiva, cunoscuta si sub denumirea de remodelare negativa sau interior; Fig. 6-4). [54] Remodelarea expansivă este mai frecventă decât remodelarea constrictivă. [55, 56]

Studiile de autopsie și examinarea cu ultrasunete intravasculare (IVUS) a arterelor coronare au arătat că amploarea și direcția remodelării arteriale sunt cel puțin la fel de importante ca dimensiunea plăcii în determinarea severității stenozei. [54,55,57,58] Prin urmare, imagistica lumenului unei artere prin angiografie coronariană sau alte tehnici nu este utilă pentru diagnosticarea prezenței plăcii aterosclerotice sau pentru măsurarea modificărilor dimensiunii plăcii aterosclerotice cu intervenție medicală. [59]

Mecanismele remodelării arteriale în ateroscleroză nu au fost pe deplin clarificate. Remodelarea expansivă poate fi parțial un răspuns homeostatic al peretelui vasului nebolnav la locurile de formare excentrică a plăcii pentru a menține stresul de forfecare normal. Cu toate acestea, dovada tot mai mare a sugerat că este predominant un proces fiziopatologic, în care enzimele proteolitice secretate de macrofagele plăcilor provoacă subțierea și cedarea mediului subiacent. Acest lucru este susținut de faptul că creșterea plăcii este frecvent urmată de o creștere paradoxală a ariei luminale la șoareci și la oameni, [59, 60] expansiunea locală are loc sub plăcile aterosclerotice la șoareci, [60.] iar direcția și amploarea remodelării sunt asociate cu compoziția plăcii locale. [61, 62] Studiile inițiale de autopsie au indicat că remodelarea expansivă este posibilă numai până când placa de ateroscleroză constituie aproximativ 40% din suprafața din lamina elastică internă, [53.] dar acesta poate fi un artefact al variabilei utilizate pentru a măsura dimensiunea plăcii. Un studiu IVUS recent a arătat că capacitatea peretelui vasului de a remodela nu are legătură cu încărcarea plăcii. [63] Mecanismul remodelării constrictive nu a fost studiat în detaliu, deși poate fi legat de ruptura plăcii urmată de vindecare (vezi mai târziu).

Suprapusă remodelării arteriale, vasoconstricția locală poate avea un efect profund asupra obstrucției fluxului și

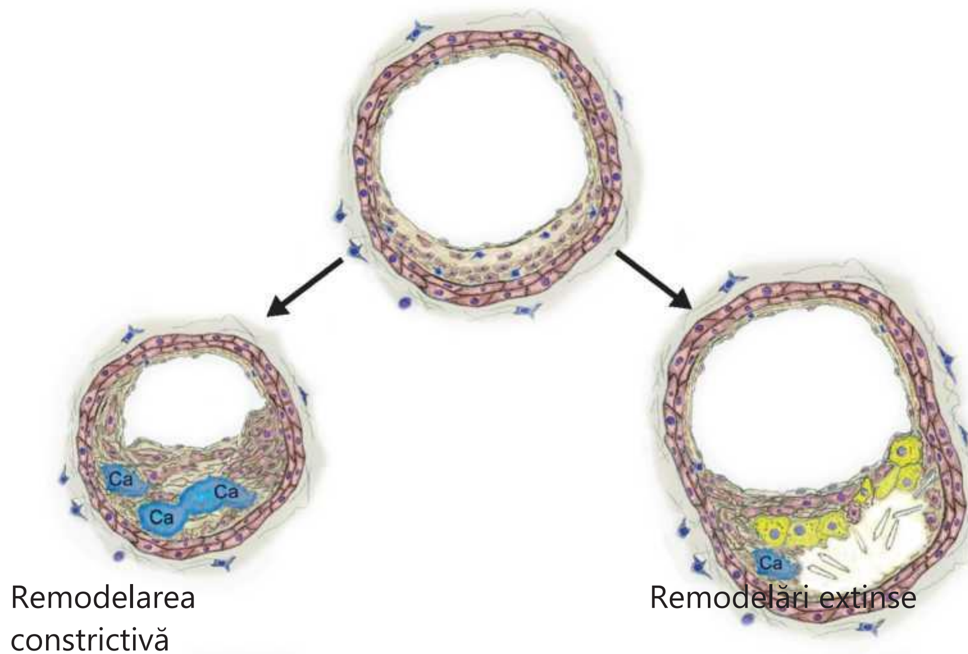


FIGURA 6-4 Impactul remodelării arteriale asupra formării stenozei. *Stânga,* creșterea plăcii cu remodelare constrictivă care compromite lumenul. Dimensiuni arteriale *medii, prelezionale. Dreapta,* creșterea plăcii cu remodelare expansivă, ducând la conservare sau chiar la creșterea ariei luminale. Ca, calcificare.

vasospasmul paradoxal indus de efort este frecvent în angina pectorală stabilă. [64] Aceste modificări dinamice ar trebui să fie diferențiate de remodelarea structurală a arterei.

Dezvoltarea stenozelor

Fluxul sanguin în repaus printr-o arteră stenozată nu este afectat semnificativ până când aria luminală este redusă cu aproximativ 80% (sau diametrul cu 50%), deși rezerva de flux este scăzută cu o reducere mai mică. Stenoze de această amploare sunt cauzate de un fibroaterom sau placă fibroasă. Placa poate fi substanțial calcificată, iar segmentul vasului local este adesea remodelat negativ, [65] dar relația dintre morfologia plăcii, remodelarea arterială și formarea stenozei nu este consistentă.

O mică proporție de plăci vinovate în angina stabilă au tromb rezidual [66] iar la examinarea post-mortem pot exista dovezi ale trombozei ocluzive anterioare sub forma unui lumen multicanal, sugerând recanalizare sau cicatrici miocardice în regiunea furnizată de arteră. [67] Mai mult, un model neuniform special de colagen dens de tip I (mai bătrân) și de tip III (mai tânăr) aranjat vag, considerat a indica ruperea plăcii vindecate, a fost identificat în multe plăci coronare, în special în cele care provoacă stenoze cronice de grad înalt. [68] Adesea, în plăci sunt prezente mai multe locuri de ruptură vindecate, iar numărul de rupturi vindecate se corelează cu severitatea stenozei. [69]

Constatările combinate indică faptul că rupturile subclinice ale plăcii cu formarea de trombi pot fi importante în formarea stenozei cronice. Într-adevăr, marea majoritate a rupturilor plăcii nu sunt letale și majoritatea sunt silențioase din punct de vedere clinic. [70] În aceste cazuri, SMC-urile vindecă locul de ruptură și organizează trombul rezidual secretând o matrice extracelulară bogată în glicozaminoglicani și colagen de tip III. [68] Acest lucru restabilește integritatea suprafeței plăcii, dar poate provoca o creștere rapidă a plăcii, [68, 69] iar contracția asemănătoare cu cicatrice a SMC-urilor de vindecare care trag fibrilele de fibrină poate duce la remodelare constrictivă concomitentă. [62, 71]

Rolul central al vindecării plăcii în formarea stenozei este în concordanță cu observațiile clinice. Angiografia în serie a arătat că multe stenoze ale arterelor coronare se dezvoltă mai degrabă într-o manieră fazică decât liniară, cu stenozele cronice de grad înalt formându-se în locuri care au fost doar nesemnificativ îngustate cu un an înainte. [72]

PLACELE PROVOCATOARE SINDROME CORONARIANE ACUTE

Angina instabilă și IM acut sunt aproape întotdeauna cauzate de un tromb luminal suprapus pe o placă de ateroscleroză cu sau fără vasospasm concomitent. [73] În infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI), trombul este de obicei ocluziv și susținut, în timp ce în angina pectorală instabilă și non-STEMI (NSTEMI), trombul este mai des neocluziv și dinamic. Trombul acut sau organizat se găsește la majoritatea victimelor morții coronariene subite; restul mor cu boală coronariană severă și cicatrici miocardice (MI vechi) în absența trombozei. [17, 73] Cauzele rare ale SCA includ embolii, disecția arterelor, vasculita, abuzul de cocaină și traume.

Cea mai frecventă cauză a trombilor coronarieni este ruptura plăcii. În ruperea plăcii, un defect structural în capacul fibros expune miezul puternic trombogen la sânge (vezi Fig. 6-3). [74] Prin definiție, atunci când nu se identifică nicio ruptură a plăcii , în ciuda unei căutări amănunțite, se folosește termenul de *eroziune a plăcii* . Tabelul 6-1 prezintă o privire de ansamblu asupra studiilor de autopsie în care au fost identificați trombi coronarieni fatali și plăcile subiacente studiate cu atenție pentru a detecta ruperea plăcii. Acest sondaj la nivel mondial arată că ruptura plăcii este cauza majoră a trombozei coronariene, responsabilă pentru aproximativ 75% din cazuri. Ruptura plăcii este o cauză mai puțin frecventă de tromboză la femei (60%) decât la bărbați (78%) și este rară la un subgrup foarte mic de pacienți - și anume, femeile aflate în premenopauză, care constituie mai puțin de 1% dintre victimele atacului de cord. [75]

TABELUL 6—1 I Prezentare generală a studiilor de autopsie ale trombilor coronarieni

Studiu (an)	Cauza morții	Gen	Trombi, Nr. de cazuri	Ruptură, numărul de cazuri (% din total)
Chapman (1965) [10]	—	—	19	19 (100)
Constantinides (1966) [8]	—	—	17	17 (100)
Friedman și colab. (1966) [9]	AMI+ SCD	—	40	39 (98)
Bouch & Montgomery (1970) [106]	AMI	Femeie Bărbat	32 56	26 (81) 45 (80)
Sinapius (1972) [107]	AMI	—	91	68 (75)
Horie şi colab. (1978) [108]	AMI	—	76	69 (91)
Falk și colab. (1983) [79]	AMI	Femeie Bărbat	12 37	8 (67) 32 (86)
Tracy și colab. (1985) [109]	SCD	—	32	26 (81)
El Fawal și colab. (1987) [110]	SCD	—	61	39 (64)
Yutani și colab. (1987) [111]	AMI	Bărbat	83	52 (63)
Richardson şi colab. (1989) [112]	—	—	85	71 (84)
van der Wal și colab. (1994) [11]	AMI	—	20	12 (60)
Shi şi colab. (1999) [113]	AMI	—	61	56 (92)
Arbustini și colab. (1999) [101]	AMI	Femeie Bărbat	107 184	67 (63) 150 (82)
Kojima și colab. (2000) [114]	AMI	Femeie Bărbat	26 74	18(69) 63 (85)
Farb şi colab. (1996) [115]	SCD	Femeie Bărbat	16 34	5 (31) 23 (68)
Davies (1997) [116]	SCD	Femeie Bărbat —	27 134 41	16 (59) 113 (84) 14 (34)
Burke şi colab. (1999) [117]	SCD	Bărbat	70	44 (63)
Burke şi colab. (1998) [75]	SCD	Femeie, < 50 Femeie, > 50	16 10	1 (6) 7 (70)
Toate	AMI + SCD	ambele Masculii Femele	1461 672 246	1100 (75) 522 (78) 148 (60)

* Ruptura plăcii este cauza predominantă a coronarienilor acute fatale sindroame. La nivel mondial 1100 (75%) din 1461 coronariene fatale trombi au fost precipitaţi prin ruperea plăcii.
IMA = infarct miocardic acut; SCD = = moarte subită -, neraportat.

Câteva studii au raportat că diabetul, fumatul și nivelul de hiperlipidemie sunt asociate cu mecanismul trombozei în SCA, dar, cu excepția sexului și menopauzei, nu au fost demonstrate relații consistente. [76]

Formarea trombilor

Mărimea răspunsului trombotic la plăcile rupte sau erodate este extrem de variabilă. Cel mai frecvent, doar un mic tromb mural sigilează materialul plăcii trombogenice și doar ocazional evoluează un tromb luminal major care pune viața în pericol. Probabil că determinanții sunt cei ai triadei clasice a lui Virchow: (1) trombogenitatea materialului de placă expus; (2) perturbări locale de curgere; și (3) tendința trombotică sistemică. Odată cu ruperea plăcii, colagenul capacului și miezul bogat în lipide foarte trombogen, îmbogățit în microparticule apoptotice care exprimă factor tisular , sunt expuse la factorii trombogenici ai sângelui. [38, 77] Mecanismul formării trombilor pe plăcile erodate este mai controversat. Indiferent de cauza denudarii endoteliale , este un stimul trombogen relativ slab; astfel, tulburările de flux și factorii trombogenici sistemici, cum ar fi hiperagregabilitatea trombocitelor, hipercoagulabilitatea, factorul de țesut circulant și/sau fibrinoliza deprimată (sânge vulnerabil), pot fi deosebit de importanți în această situație. [78]

Intervalul dintre ruptura plăcii și debutul sindromului nu este ușor de evaluat deoarece ruptura în sine este asimptomatică și următorul proces trombotic este foarte impredictibil . Materialul plăcii se găsește uneori intercalate în tromb, [11, 79] indicând că tromboza severă a urmat imediat după ruperea plăcii. În alte cazuri, răspunsul trombotic este dinamic: tromboza și tromboliza, adesea asociate cu vasospasm, tind să apară simultan , determinând fluxul intermitent și formarea unui tromb stratificat care se dezvoltă pe parcursul zilelor (Fig. 6-5 și 6-6). [76] În timp ce fluxul sanguin continuă peste leziunea vinovată, microembolii din materialul plăcii și trombus pot fi îndepărtate, ducând la embolizare distală. [80] Embolizarea iatrogenă poate apărea cu intervenția coronariană percutanată. Emboliile distale din oricare sursă pot provoca obstrucție microvasculară care împiedică perfuzia miocardică, în ciuda unei artere coronare recanalizate legate de infarct. [80]

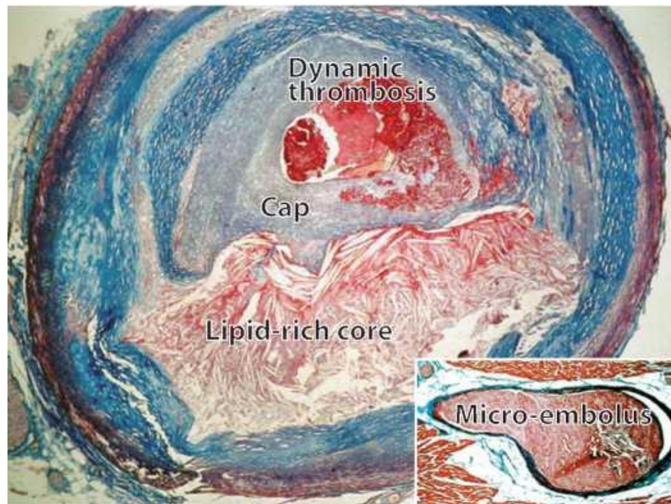


FIGURA 6-5 Tromboză dinamică. În sindroamele coronariene acute, procesul trombotic este adesea dinamic, cu tromboză și tromboliza alternantă, indicată de o structură stratificată a trombului. Este adesea însoțită de vasoconstricție locală și tromboembolism distal, care pot împiedica perfuzia miocardică optimă, în ciuda unei artere vinovate patentate. *Inset,* Microemboli în aval în miocard.

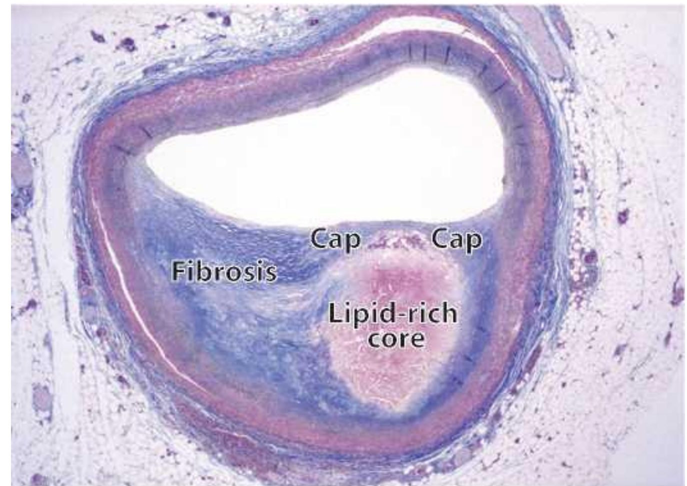


FIGURA 6-7 Placă predispusă la rupere. Miezul mare bogat în lipide este acoperit de un capac fibros subțire. Un punct de clarificare - a devenit o paradigmă că *inflamația plăcii* caracterizează placa predispusă la ruptură, dar rețineți că cea mai mare parte a plăcii este formată din necroză acelulară și fibroză hipocelulară, cu inflamație nulă sau minimă. Ceea ce caracterizează plăcile rupte este *inflamația capacului,* cu degradarea fibrelor țesutului conjunctiv și pierderea locală a SMC-urilor în capacul fibros.

Vulnerabilitatea plăcii

Pentru a prezice care plăci prezintă riscul de a precipita tromboza și cum ar putea fi prevenit acest lucru, s-a îndreptat multă atenție către identificarea așa-numitelor plăci vulnerabile (sau, în mod sinonim, plăci predispuse la tromboză sau cu risc ridicat). Aceste plăci prezintă un risc ridicat de tromboză pe termen scurt. [74] Rațiunea este clară – dacă plăcile vulnerabile ar putea fi inofensive înainte ca altfel să provoace tromboză, ateroscleroza ar fi o boală mult mai puțin periculoasă.

Deoarece mecanismele trombozei suprapuse pot fi împărțite în două grupe, ruptura plăcii și eroziunea, la fel și plăcile vulnerabile. Acestea sunt denumite plăci predispuse la rupere și predispuse la eroziune.

Placi predispuse la rupere

Ruptura plăcii tinde să apară la marginea capacului sau regiunea umărului, unde capacul este adesea cel mai subțire și, prin urmare, cel mai slab. [81] Într-o minoritate de cazuri, o creștere temporară a forței mecanice (declanșatorul) impusă capacului pare să fi precipitat ruptura. Declanșatorii recunoscuți includ activitate fizică extremă , stres emoțional sever, activitate sexuală, abuz de cocaină sau amfetamine, expunerea la frig, infecții acute sau activități zilnice simple. [82, 83] Uneori, populații întregi sunt expuse simultan la același declanșator potențial – de exemplu, cutremurul Northridge din județul Los Angeles, 17 ianuarie 1994. În ziua cutremurului, incidența sindroamelor coronariene acute a fost aproape de două ori mai mare decât nivelul normal, dar în săptămânile următoare a fost mai mică decât de obicei. [84] Acest lucru indică faptul că un declanșator poate determina momentul exact al unui eveniment coronarian la persoanele vulnerabile, dar că, în majoritatea cazurilor, evenimentul ar fi avut loc oricum în câteva săptămâni. De asemenea, faptul că testele de stres la efort la persoanele cu ateroscleroză coronariană avansată rareori declanșează un SCA sugerează că morfologia plăcii joacă în cele din urmă un rol mai important decât declanșatorii în a determina dacă va avea loc ruperea plăcii.

Caseta 6-1 enumeră caracteristicile care caracterizează plăcile rupte. Prin deducere, se presupune că aceleași caracteristici, cu excepția trombului, caracterizează plăcile predispuse la rupere. Riscul de ruptură a plăcii pare să depindă în primul rând de grosimea capacului fibros și dimensiunea miezului bogat în lipide, mai puțin de dimensiunea plăcii și nu de severitatea stenozei (Fig. 6-7).

Capă fibroasă subțire. Doar capacele fibroase foarte subțiri sunt expuse riscului de rupere. În arterele coronare, grosimea medie a capacului fibros în plăcile rupte la autopsie este de 23 pm (

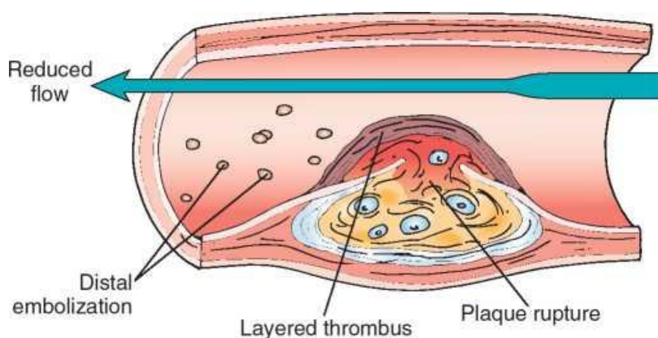


FIGURE 6-6 Culprit lesion of unstable angina. Shown is plaque rupture with superimposed dynamic thrombosis. The layering of thrombus reveals the stepwise progression. Microscopic distal emboli are seeded to the myocardium supplied by the artery.



BOX 6-1 Features of Ruptured Coronary Plaques

- Thrombus
- Weak fibrous cap
  - Thin (<65 pm)
  - Macrophage infiltration (inflammation)
  - Few SMCs (apoptosis)
- Large lipid-rich core
  - Hemorrhage into the core
- Other features
  - Expansive remodeling
  - Neovascularization
  - Adventitial inflammation

***By inference, the same features, except for thrombus, are assumed to characterize rupture-prone plaques.**

diametrul unei singure celule de spumă) și 95% din capacele fibroase rupte au o grosime mai mică de 65 pm . [85] Pe baza acestor observații, Virmani și colegii săi au sugerat termenul de *fibroateroame cu capac subțire* (TCFA) pentru fibroateroamele coronariene cu grosimea capacului fibros mai mică de 65 pm . [17] Acest grup de plăci este de așteptat să cuprindă plăcile predispuse la rupere și, cel mai important, ele pot fi detectate in vivo prin noi dispozitive de imagistică intravasculară de înaltă rezoluție. [86]

Grosimea critică a calotei fibroase pare să fie dependentă de artere. In aorta si artera carotida apar rupturi de placa cu calote fibroase ceva mai groase; grosimea medie a calotei fibroase a plăcilor carotide rupte a fost raportată la 80 pm , iar cea a plăcilor aortice rupte la 130 pm . [87, 88] Această diferență poate reflecta diferențe în tensiunea peretelui vasului, fiind cea mai scăzută în arterele coronare, intermediară în arterele carotide și cea mai mare în aortă.

Subțierea calotei fibroase are loc prin două mecanisme concurente și probabil legate. Una este pierderea treptată a SMC-urilor din capacul fibros. Capacele rupte conțin mai puține SMC și mai puțin colagen decât capacele intacte, [89, 90] iar SMC-urile sunt de obicei absente la locul real de ruptură. [11, 90] Deoarece SMC-urile sunt singurul tip de celulă responsabil pentru sintetizarea fibrelor extracelulare ale capacului fibros, pierderea lor duce inevitabil la slăbirea capacului. Moartea SMC-urilor plăcilor apare probabil în principal prin apoptoză, care are loc cu o rată crescută în plăcile avansate, [91.] și spre deosebire de peretele normal al vasului, ele nu sunt înlocuite de proliferarea locală a SMC. [92] Această regenerare poate fi cauzată de senescența celulară. [93] SMC-urile locale au scurtat telomerii și exprimă markeri multipli ai senescenței, iar indicele lor proliferativ in vivo este foarte scăzut. [91, 93] La șoareci, cărora le lipsesc SMC-uri intimale normale, capacul fibros se formează prin migrarea celulelor din peretele vasului, [45, 47] , probabil din SMC-urile mediale, [46.] dar nu se știe dacă reaprovizionarea SMC-urilor locale, senescente a capacului în ateroscleroza umană din surse vecine competente de proliferare este necunoscut.

În același timp, macrofagele infiltrate degradează matricea capacului bogată în colagen. Capacele rupte examinate la autopsie sunt de obicei puternic infiltrate de celulele de spumă de macrofage, [11, 79] care secretă enzime proteolitice cum ar fi activatorii de plasminogen și o serie de metaloproteinaze de matrice (MMP), inclusiv colagenaze, gelatinaze și stromelizine. [12] MMP-urile sunt secretate sub formă de zimogeni latenți care necesită activare extracelulară, după care sunt capabile să degradeze aproape toate componentele matricei extracelulare. Ca o dovadă de principiu, macrofagele care supraexprimă o formă mutantă activă constitutiv de MMP-9 au cauzat rupturi ale plăcii în modelul de șoarece cu deficit de apo E al aterosclerozei. [94]

Nu se știe dacă subțierea critică a capacului fibros durează decenii pentru a evolua sau este mult mai dinamică. Cu toate acestea, faptul că fibroateroamele sunt frecvent întâlnite începând cu vârsta de 30 de ani, [34] când sindroamele coronariene acute sunt extrem de rare, pare să indice că dezvoltarea plăcilor predispuse la rupere este de obicei un proces lent, mocnit.

Miez bogat în lipide. Prezența unui miez bogat în lipide este sine qua non a rupturii plăcii. Dacă în placă nu este prezent un miez bogat în lipide, nu există un capac fibros care să se rupă. Cu toate acestea, un miez mai mare bogat în lipide pare să confere un risc mai mare decât unul mic. [17, 95] Importanța dimensiunii miezului bogat în lipide pentru stabilitatea plăcii este de înțeles, deoarece expansiunea miezului bogat în lipide poate eroda capacul fibros de jos și pentru că lipsa totală a colagenului de susținere în miezul bogat în lipide conferă un stres de tracțiune mai mare capacului fibros excesiv. Un miez mare bogat în lipide poate promova, de asemenea, tromboza după ruperea plăcii și, prin urmare, crește riscul unui eveniment clinic din cauza cantităților mari de microparticule apoptotice protrombotice și factor tisular din miez. [38]

Dimensiunea plăcii. În general, sa considerat că dimensiunea plăcii nu a fost o problemă importantă, dar acest concept a evoluat mai mult sau mai puțin din observația că stenoza are o valoare predictivă mică pentru apariția SCA, înainte ca conceptul **49** de remodelare să fie pe deplin apreciat. Recent, un studiu de autopsie a constatat că plăcile mai mari sunt mai frecvent asociate cu ruptură decât cele mici, [96.] confirmând o observație făcută de Yamagishi și asociații în studiul lor prospectiv IVUS. [97] Cu toate acestea, dimensiunea plăcii nu este o variabilă independentă a vulnerabilității plăcii, deoarece dimensiunea celor 6 plăci rupte se corelează pozitiv cu dimensiunea relativă a miezului lipidic și invers cu zona de fibroză. [96]

Severitatea stenozei. În studiile de autopsie, s-a considerat, în general, că se formează trombi letali în segmente stenotice moderate până la sever; dar acesta este probabil un rezultat al eșecului studiilor anterioare de autopsie de a explica efectul remodelării, deoarece au fost studiate secțiuni transversale individuale. În studiile angiografice retrospective, până la 75% din toți trombii coronarieni legati de infarct au fost precipitați de plăci care nu au fost vizibile sau au cauzat doar o îngustare luminală relativ modestă într-o angiografie anterioară obținută cu săptămâni sau luni înainte. [76] Riscul general mai mare impus de plăcile neobstructive poate fi luat în considerare în trei moduri. [81] În primul rând, plăcile neobstructive sunt mult mai răspândite decât plăcile obstructive. În al doilea rând, remodelarea expansivă este corelată cu alte caracteristici ale vulnerabilității plăcii, cum ar fi prezența unui miez mare bogat în lipide și a unui capac fibros subțire. [61, 62] În al treilea rând, ocluzia trombotică a unui segment deja sever stenotic poate rămâne subclinică din cauza fluxului sanguin colateral bine dezvoltat.

Alte caracteristici. O serie de caracteristici suplimentare ale plăcii se găsesc mai frecvent în plăcile rupte decât în plăcile intacte, inclusiv neovascularizarea crescută și inflamația adven tială. [98, 99] În plus, leziunile responsabile de sindroamele coronariene acute sunt, în general, mai puțin calcificate decât plăcile responsabile pentru angina pectorală stabilă și, de asemenea, modelul de calcificare a plăcilor diferă. [65] Cu toate acestea, aceste caracteristici nu sunt asociate în mod independent cu ruptura plăcii și, dacă sunt implicate cauzal în ruperea plăcii, cel mai probabil modul lor de acțiune este prin modularea grosimii sau inflamației calotei fibroase sau a mărimii miezului bogat în lipide. Importanța lor deosebită constă însă în faptul că pot fi detectate prin imagistică neinvazivă.

Placi predispuse la eroziune

Procesele care duc la tromboză coronariană fără ruptura plăcii sunt necunoscute, iar eroziunea plăcii, fiind un diagnostic de excludere, nu reflectă neapărat o singură patogeneză. Deși eroziunea (denudarea endotelială) este în general prezentă sub tromb, aceasta nu este documentată ca mecanism trombogen de precipitare.

Vulnerabilitatea plăcii focale sau multifocale

Adesea, la pacienții cu SCA sunt prezenți rupturi multiple de placă și uneori mai mulți trombi luminali, [79,100,101.] iar riscul unui nou eveniment coronarian cauzat de tromboză pe o leziune nevinovată este considerabil în următoarele 12 luni. [102] Acest lucru indică faptul că pacienții pot avea o dezvoltare simultană vulnerabilă a plăcii în mai multe locuri ale arborelui coronarian, cu mai multe rupturi ale plăcii care au loc într-o perioadă relativ scurtă.

Numărul și distribuția plăcilor vulnerabile sunt critice pentru alegerea celei mai eficiente abordări de tratare a acestora, localizată sau sistemică. În două studii recente, a fost examinată apariția TCFA în arborele coronar, presupus a cuprinde grupul de plăci predispuse la rupere. Cheruvu și colegii de muncă [18] a analizat 14 inimi cu cel puțin o ruptură a plăcii (în medie, 1,35 rupturi) și a găsit o medie de 1,21 TCFA la un al doilea loc. TCFA au fost localizate în cea mai mare parte în partea proximală a arborelui coronarian, unde apar și majoritatea trombilor coronarieni. [103] Mauriello și colegii au detectat aproape două TCFA (în plus față de placa vinovată) în IMA

50 de pacienti. [104] Numărul real de TCFA în ambele studii a fost probabil mai mare, totuși, deoarece secționarea aplicată a arterelor coronare era puțin probabil să dezvăluie toate TCFA.

CONCLUZII

6 Manifestările clinice ale aterosclerozei reprezintă o problemă care afectează persoanele de vârstă mijlocie și vârstnici, dar ateroscleroza este o boală pe tot parcursul vieții. Dârurile grase sunt prezente la majoritatea indivizilor după pubertate, leziunile intermediare la majoritatea cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani, iar fibroateroamele sunt frecvente la cei cu vârsta de 30 de ani și peste. [14,15,34] Nu se știe dacă plăcile care se formează primele în viață sunt și primele care provoacă simptome, dar probabil placa care provoacă în cele din urmă un SCA are o istorie care se întinde cu câteva decenii înainte de eveniment. Astfel, ar trebui să existe, ipotetic, timp suficient pentru prevenire, dar când în timpul vieții unei plăci este cel mai eficient să intervină ? Cea mai mare parte a înțelegerii noastre a mecanismelor moleculare ale aterosclerozei se referă la dezvoltarea plăcilor de ateroscleroză. Prin comparație, cunoștințele noastre despre ceea ce cauzează subțierea capacului fibros și ruperea plăcii sunt mult mai incomplete, iar mecanismul care duce la tromboză pe plăcile erodate nu este deloc cunoscut. Cu toate acestea, abordările actuale ale prevenției primare se concentrează în principal pe adulții de vârstă mijlocie cu risc ridicat la care este deja prezentă ateroscleroza avansată. Cu toate acestea, este probabil ca încetinirea dezvoltării aterosclerozei prin prevenirea primară dedicată timpurie a vieții să aibă un impact mult mai pronunțat asupra evenimentelor clinice mai târziu în viață. Observații recente au sugerat că o reducere relativ mică, dar pe tot parcursul vieții, a nivelului de LDL este mult mai eficientă decât o scădere mai profundă a lipidelor la persoanele în vârstă care au deja dovezi clinice de ateroscleroză. [105]

Când ateroscleroza coronariană începe să provoace simptome, este o boală larg răspândită care afectează cea mai mare parte a porțiunii epicardice a arterelor coronare. În SCA, poate fi necesară o abordare invazivă (de exemplu, intervenția coronariană percutanată) pentru a obține recanalizarea rapidă, completă și susținută a arterei vinovate, iar potențialul de a preveni evenimente noi prin tratamentul local al leziunilor asimptomatice coexistente presupuse a fi vulnerabile este explorat. O abordare a leziunii țintă singură, totuși, nu va elimina amenințarea reprezentată de toate plăcile vulnerabile care vor veni, iar riscul lor global determină prognosticul pe termen lung. Prin urmare, cheia pentru prevenirea și tratamentul aterosclerozei rămâne reducerea factorilor de risc pe tot parcursul vieții prin măsuri societale, modificări individuale ale stilului de viață și terapie medicală sistemică la cei cu risc mai mare.

REFERINȚE

1. Fornaciari G: Mumii renascentiste în Italia. Med Secoli 1999;11:85-105.
2. Sandison AT: Boală vasculară degenerativă la mumia egipteană. Med Hist 1962;6:77-81.
3. Michaels L: Etiologia bolii coronariene: o abordare istorică. Br Heart J 1966;28:258-264.
4. Stallones RA: Creșterea și scăderea bolii cardiace ischemice. Sci Am 1980;243:53-59.
5. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Povara globală a bolilor cardiovasculare: Partea I: Considerații generale, tranziția epidemiologică, factorii de risc și impactul urbanizării. Circulation 2001;104:2746-2753.
6. Virchow RLK: Sechszehnte Vorlesung. Die Celularpathologie. Berlin, A. Hirschwald, 1858, p. 308-329.
7. Weisse AB: Cheagul evaziv: controversa asupra trombozei coronariene în infarctul miocardic. J Hist Med Allied Sci 2006;61:66-78.
8. Constantinides P: Fisurile plăcii în tromboza coronariană umană. J Atheroscler Res 1966;6:1-17.
9. Friedman M, Van den Bovenkamp GJ: Patogeneza unui tromb coronarian. Am J Pathol 1966;48:19-44.
10. Chapman I: Morfogeneza trombozei arterei coronare de ocluzie. Arch Pathol 1965;80:256-261.
11. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Locul de ruptură sau eroziune intimală a plăcilor de ateroscleroză coronariană trombozată este caracterizat printr-un proces inflamator, indiferent de morfologia plăcii dominante. Circulation 1994;89:36-44.
12. Hansson GK: Inflamație, ateroscleroză și boală coronariană. N Engl J Med 2005;352:1685-1695.
13. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB și colab.: O definiție a intimei arterelor umane și a regiunilor sale predispuse la ateroscleroză. Un raport al Comitetului pentru leziuni vasculare al Consiliului pentru arterioscleroză, Asociația Americană a Inimii. Circulation 1992;85:391-405.
14. Stary HC, Chandler AB, Glagov S și colab.: O definiție a leziunilor inițiale, grase și intermediare ale aterosclerozei. Un raport al Comitetului pentru leziuni vasculare al Consiliului pentru arterioscleroză, Asociația Americană a Inimii. Circulation 1994;89:2462-2478.
15. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE și colab.: O definiție a tipurilor avansate de leziuni aterosclerotice și o clasificare histologică a aterosclerozei. Un raport al Comitetului pentru leziuni vasculare al Consiliului pentru arterioscleroză, Asociația Americană a Inimii. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1512-1531.
16. Stary HC: Istoria naturală și clasificarea histologică a leziunilor aterosclerotice: o actualizare. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1177-1178.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP și colab: Lecții de la moartea coronariană subită: O schemă de clasificare morfologică cuprinzătoare pentru leziunile aterosclerotice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262-1275.
18. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C și colab: Frecvența și distribuția fibroateromului cu capac subțire și a plăcilor rupte în arterele coronare umane: un studiu patologic. J Am Coll Cardiol 2007;50:940-949.
19. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS: Specificitatea site-ului aterosclerozei: răspunsuri selective la situs la modulatorii aterosclerotici. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:12-22.
20. Glagov S, Zarins CK, Masawa N și colab.: Rolul funcțional mecanic al îngroșării intimale non-aterosclerotice. Front Med Biol Eng 1993;5:37-43.
21. Millonig G, Niederegger H, Rabl W, et al: Rețeaua de celule dendritice asociate vasculare în intima persoanelor tinere sănătoase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:503-508.
22. Jongstra-Bilen J, Haidari M, Zhu SN și colab.: Inflamație cronică de grad scăzut în regiunile intimei arteriale normale de șoarece predispuse la ateroscleroză. J Exp Med 2006;203:2073-2083.
23. Roberts WC: Ateroscleroza coronariană: este procesul focal sau difuz în rândul pacienților cu ischemie miocardică simptomatică sau fatală? Am J Cardiol 1998;82:41T-44T.
24. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK și colab.: Retenția subendotelială a lipoproteinelor aterogenice în ateroscleroza timpurie. Nature 2002;417:750-754.
25. Tabas I, Williams KJ, Boren J: Retenția lipoproteinelor subendoteliale ca proces de inițiere în ateroscleroză: Actualizare și implicații terapeutice. Tiraj 2007;116:1832-1844.
26. Tirziu D, Dobrian A, Tasca C, et al: Intimal thickenings of human aorta contain modified reassembled lipoproteins. Atherosclerosis 1995;112:101-114.
27. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S și colab.: Ateroscleroza umană timpurie: Acumularea de lipide și proteoglicani în îngroșările intimale urmată de infiltrarea macrofagelor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1159-1165.
28. Leitinger N: Fosfolipidele oxidate ca modulatori ai inflamației în ateroscleroză . Curr Opin Lipidol 2003;14:421-430.
29. Stocker R, Keaney JF Jr: Rolul modificărilor oxidative în ateroscleroză. Physiol Rev 2004;84:1381-1478.
30. Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S: Receptorii Scavenger în imunitatea înnăscută. Curr Opin Immunol 2002;14:123-128.
31. Hansson GK, Libby P: Răspunsul imun în ateroscleroză: o sabie cu două tăișuri. Nat Rev Immunol 2006;6:508-519.
32. Stary HC: Acumulări de lipide și macrofage în arterele copiilor și dezvoltarea aterosclerozei. Am J Clin Nutr 2000;72(Suppl 5):1297S-1306S.
33. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R: Îngroșarea intimală patologică este cheia înțelegerii progresiei precoce a plăcii în boala aterosclerotică umană? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:986-989.
34. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB și colab: Diferențele legate de artere în expresia aterosclerozei: Implicații pentru aterogeneză și dinamică în grosimea intima-media. Stroke 2007;38:2698-2705.
35. Tabas I: Consecințe și implicații terapeutice ale apoptozei macrofagelor în ateroscleroză: importanța stadiului leziunii și a eficienței fagocitare. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2255-2264.
36. Crisby M, Kallin B, Thyberg J și colab.: Moartea celulară în plăcile aterosclerotice umane implică atât oncoză, cât și apoptoză. Atherosclerosis 1997;130:17-27.
37. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, și colab.: Dovada că moartea celulelor spumei macrofage contribuie la miezul lipidic al ateromului. Atherosclerosis 1995;114:45-54.
38. Tedgui A, Mallat Z: Apoptoza ca determinant al aterotrombozei. Thromb Haemost 2001;86:420-426.
39. Guyton JR: Enzime hidrolitice fosfolipide într-un „poznaș" de lipoproteine arteriale intimale : un mecanism pentru acumularea lipidelor aterogene. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:884-886.
40. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP și colab: Hemoragia intraplacă și progresia ateromului coronarian. N Engl J Med 2003;349:2316-2325.
41. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC: Analiza morfometrică a compoziției plăcilor aterosclerotice în cele patru artere coronare epicardice majore în infarctul miocardic acut și în moartea coronariană subită. Tiraj 1989;80: 1747-1756.
42. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR: Reglarea moleculară a diferențierii celulelor musculare netede vasculare în dezvoltare și boală. Physiol Rev 2004;84:767-801.
43. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al: Celulele stem hematopoietice se diferențiază în celule vasculare care participă la patogenia aterosclerozei. Nat Med 2002;8: 403-409.
44. Caplice NM, Bunch TJ, Stalboerger PG și colab.: Celulele musculare netede în ateroscleroza coronariană umană pot proveni din celulele administrate la transplantul de măduvă. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:4754-4759.

45. Bentzon JF, Weile C, Sondergaard CS și colab.: Celulele musculare netede în ateroscleroză provin din peretele vasului local și nu celulele progenitoare circulante la șoarecii knockout apoE. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:2696-2702.
46. Feil S, Hofmann F, Feil R: SM22 alfa modulează fenotipul celulelor musculare netede vasculare în timpul aterogenezei. Circ Res 2004;94:863-865.
47. Bentzon JF, Sondergaard CS, Kassem M, Falk E: Celulele musculare netede care vindecă perturbările plăcii aterosclerotice sunt de origine locală, nu de sânge, la șoarecii knock out cu apolipoproteina E. Tiraj 2007;116:2053-2061.
48. McDonald OG, Owens GK: Programarea plasticității mușchilor netezi cu dinamica cromatinei. Circ Res 2007;100:1428-1441.
49. Stary HC: Dezvoltarea depozitelor de calciu în leziunile aterosclerotice și persistența acestora după regresia lipidică. Am J Cardiol 2001;88:16E-19E.
50. Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, et al: Potențialul multiliniar al celulelor din peretele arterei. Tiraj 2003;108:2505-2510.
51. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J: Calcificarea vasculară: mecanisme patologice și implicații clinice. Circ Res 2006;99:1044-1059.
52. Pasterkamp G, Galis ZS, de Kleijn DP: Remodelarea arterială expansivă: locație, locație , locație. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:650-657.
53. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK și colab: Mărirea compensatorie a arterelor coronare aterosclerotice umane. N Engl J Med 1987;316:1371-1375.
54. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van Wolferen W, et al: Impactul remodelării arteriale aterosclerotice asupra procentului de stenoză luminală variază mult în cadrul sistemului arterial. Un studiu post-mortem. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:3057-3063.
55. Varnava AM, Davies MJ. Relația dintre remodelarea arterelor coronare (dilatație compensatorie) și stenoza în arterele coronare native umane. Heart 2001;86:207-211.
56. Sipahi I, Tuzcu EM, Moon KW, et al: Does the extent and direction of arterial remodeling predict subsequent progression of coronary atherosclerosis? Un studiu cu ultrasunete intravascular în serie. Heart 2008;94:623-627.
57. Pasterkamp G, Wensing PJ, Post MJ și colab.: Contracția paradoxală a peretelui arterial poate contribui la îngustarea luminală a arterelor femurale aterosclerotice umane. Circulation 1995;91:1444-1449.
58. Nishioka T, Luo H, Eigler NL și colab.: Contribuția măririi compensatorii inadecvate la dezvoltarea stenozei arterei coronare umane: un studiu cu ultrasunete intravascular in vivo. J Am Coll Cardiol 1996;27:1571-1576.
59. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Creșterea paradoxală a dimensiunii lumenului în timpul progresiei aterosclerozei coronariene: Observații din studiul REVERSAL. Ath eroscleroza 2006;189:229-235.
60. Bentzon JF, Pasterkamp G, Falk E: Remodelarea expansivă este un răspuns al peretelui vasului legat de placă în rădăcinile aortice ale șoarecilor cu deficit de apoE: un experiment al naturii. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:257-262.
61. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ: Relația dintre remodelarea arterei coronare și vulnerabilitatea plăcii. Tiraj 2002;105:939-943.
62. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A și colab.: predictori morfologici ai remodelării arteriale în ateroscleroza coronariană. Circulation 2002;105:297-303.
63. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, și colab: Mărirea compensatorie a arterelor coronare umane în timpul progresiei aterosclerozei nu are legătură cu sarcina ateromului: observații cu ultrasunete intravasculare în serie din studiul REVERSAL. Eur Heart J 2006;27:1664-1670.
64. Gage JE, Hess OM, Murakami T și colab.: Vasoconstricția arterelor coronare stenotice în timpul exercițiului dinamic la pacienții cu angină pectorală clasică: Reversibilitatea prin nitroglicerină. Circulation 1986;73:865-876.
65. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al: Calcificarea pete tipifică placa vinovată la pacienții cu infarct miocardic acut: un studiu cu ultrasunete intravascular. Circulation 2004;110:3424-3429.
66. Mann JM, Kaski JC, Pereira WI și colab: Modelele histologice ale plăcilor aterosclerotice la pacienții cu angină instabilă variază în funcție de prezentarea clinică. Heart 1998;80:19-22.
67. Hangartner JR, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC: Caracteristicile morfologice ale stenozei arterei coronare semnificative clinic în angina stabilă. Br Heart J 1986;56:501-508.
68. Mann J, Davies MJ: Mecanisme de progresie în boala coronariană nativă: Rolul disrupției plăcii vindecate. Heart 1999;82:265-268.
69. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A și colab.: Rupturi vindecate de plăci și moarte coronariană subită: dovezi că ruptura subclinică are un rol în progresia plăcii. Tiraj 2001;103:934-940.
70. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, et al: Factori care influențează prezența sau absența trombilor acute de artere coronare în moartea ischemică subită. Eur Heart J 1989;10:203-208.
71. Yee KO, Schwartz SM: De ce vasele aterosclerotice se îngustează: ipoteza fibrinei. Thromb Haemost 1999;82:762-771.
72. Libby P, Theroux P: Fiziopatologia bolii coronariene. Tiraj 2005;111:3481-3488.
73. Davies MJ: Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute. Inima 2000; 833:361-366.
74. Schaar JA, Muller JE, Falk E și colab.: Terminologie pentru plăcile de artere coronare cu risc ridicat și vulnerabile. Raportul unei întâlniri privind placa vulnerabilă, 17 și 18 iunie 2003, Santorini, Grecia. Eur Heart J 2004;25:1077-1082.
75. Burke AP, Farb A, Malcom GT și colab.: Efectul factorilor de risc asupra mecanismului trombozei acute și al morții coronariene subite la femei. Circulation 1998;97:2110-2116.
76. Falk E, Shah PK, Fuster V: Aterotromboză și plăci predispuse la tromboză. În Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Inima lui Hurst, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1123-1139.
77. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E și colab.: Caracterizarea trombogenității relative a componentelor plăcii aterosclerotice: Implicații pentru consecințele rupturii plăcii. J Am Coll Cardiol 1994;23:1562-1569.
78. Naghavi M, Libby P, Falk E și colab.: De la placa vulnerabilă la pacientul vulnerabil: un apel pentru noi definiții și strategii de evaluare a riscurilor: Partea a II-a. Tiraj 2003;108:1772-1778.
79. Falk E: Ruptura plăcii cu stenoză preexistentă severă care precipită tromboza coronariană . Caracteristicile plăcilor coronariene aterosclerotice care stau la baza trombilor ocluzivi fatali. Br Heart J 1983;50:127-134.
80. Falk E, Thuesen L: Patologia microembolizării coronariene și fără reflux. Heart 2003;89:983-985.
81. Falk E, Shah PK, Fuster V: Perturbarea plăcii coronariene. Circulation 1995;923: 657-671.
82. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al: Evenimente cardiovasculare în timpul Cupei Mondiale de fotbal. N Engl J Med 2008;358:475-483.
83. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Declanșatorii sindroamelor coronariene acute. Prog Cardio- vasc Dis 2002;44:369-380.
84. Kloner RA, Leor J, Poole WK, Perritt R: Analiza bazată pe populație a efectului cutremurului Northridge asupra morții cardiace în județul Los Angeles, California. J Am Coll Cardiol 1997;30:1174-1180.
85. Burke AP, Farb A, Malcom GT și colab: Factori de risc coronarian și morfologia plăcii la bărbații cu boală coronariană care au murit brusc. N Engl J Med 1997; 336:1276-1282.
86. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, și colab: Evaluarea morfologiei leziunii vinovate în infarctul miocardic acut: Abilitatea tomografiei cu coerență optică în comparație cu ultrasunetele intravasculare și angioscopia coronariană. J Am Coll Cardiol 2007;50:933-939.
87. Trostdorf F, Buchkremer M, Harmjanz A și colab: Grosimea capacului fibros și apoptoza celulelor musculare netede în stenoza arterei carotide de grad înalt. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:528-535.
88. Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF: Relația dintre compoziția și morfologia lipidelor plăcii cu stabilitatea plăcilor aortice umane. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1337-1345.
89. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N și colab.: Riscul de tromboză în plăcile aterosclerotice umane: Rolul conținutului de lipide extracelulare, macrofage și celule musculare netede. Br Heart J 1993;69:377-381.
90. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A și colab.: Fibroateromul cu capac subțire: Un tip de placă vulnerabilă: Leziunea precursor majoră a sindroamelor coronariene acute. Curr Opin Cardiol 2001;16:285-292.
91. Lutgens E, de Muinck ED, Kitslaar PJ, și colab: Modelul bifazic al caracterului de turnover celular izes progresia de la striații grase la plăcile aterosclerotice umane rupte. Cardiovasc Res 1999;41:473-479.
92. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ și colab.: Apoptoza celulelor musculare netede vasculare induce caracteristici ale vulnerabilității plăcii în ateroscleroză. Nat Med 2006;12: 1075-1080.
93. Matthews C, Gorenne I, Scott S și colab.: Celulele musculare netede vasculare suferă senescență pe bază de telomeri în ateroscleroza umană: Efectele telomerazei și stresului oxidativ. Circ Res 2006;99:156-164.
94. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW: Expresia macrofage a MMP-9 activă induce perturbarea acută a plăcii la șoarecii cu deficit de apoE. J Clin Invest 2006; 116:59-69.
95. Gertz SD, Roberts WC: Forța de forfecare hemodinamică în ruperea plăcilor arteriale coronariene aterosclerotice. Am J Cardiol 1990;66:1368-1372.
96. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, et al: Ateroamele care provoacă tromboză fatală sunt de obicei mari și însoțite frecvent de mărirea vaselor. Cardiovasc Pathol 2001;10:189-196.
97. Yamagishi M, Terashima M, Awano K și colab.: Morfologia plăcii coronare vulnerabile: Perspective din urmărirea pacienților examinați prin ultrasunete intravascular înainte de un sindrom coronarian acut. J Am Coll Cardiol 2000;35:106-111.
98. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M: Semnificația inflamației adventițiale a arterei coronare la pacienții cu angină instabilă: rezultate la autopsie. Circulation 1985;71:709-716.
99. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP și colab: Progresia plăcii aterosclerotice și vulnerabilitatea la ruptură: Angiogeneza ca sursă de hemoragie intraplacă. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2054-2061.
100. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL și colab.: plăci coronare complexe multiple la pacienții cu infarct miocardic acut. N Engl J Med 2000;343:915-922.
101. Arbustini E, Dal BB, Morbini P, et al: Eroziunea plăcii este un substrat major pentru tromboza coronariană în infarctul miocardic acut. Heart 1999;82:269-272.
102. Glaser R, Selzer F, Faxon DP și colab.: Progresia clinică a leziunilor accidentale asimptomatice descoperite în timpul intervenției coronariene a vasului vinovat. Tiraj 2005; 111:143-149.
103. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE: Distribuția spațială a arterei coronare a ocluziilor acute de infarct miocardic. Circulation 2004;110:278-284.
104. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al: Inflamația difuză și activă apare atât în plăcile vulnerabile, cât și în cele stabile ale întregului arbore coronarian: un studiu histopatologic al pacienților care mor de infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2005;45:1585-1593.
105. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. N Engl J Med 2006; 354:1264-1272.
106. Bouch DC, Montgomery GL: Leziuni cardiace în cazuri fatale de ischemie miocardică recentă dintr-o unitate de îngrijire coronariană. Br Heart J 1970;32:795-803.
107. Sinapius D: [Relația dintre tromboza coronariană și infarctul miocardic .] Dtsch Med Wochenschr 1972;97:443-448.
108. Horie T, Sekiguchi M, Hirosawa K: Tromboza coronariană în patogeneza infarctului miocardic acut. Studiul histopatologic al arterelor coronare în 108 cazuri necropsiate folosind secțiune în serie. Br Heart J 1978;40:153-161.
109. Tracy RE, Devaney K, Kissling G: Caracteristicile plăcii sub un tromb coronarian. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1985;405:411-427.
110. El Fawal MA, Berg GA, Wheatley DJ, Harland WA: Moarte coronariană subită în Glasgow: Natura și frecvența leziunilor coronariene acute. Br Heart J 1987;57: 329-335.

111- Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Konishi M, et al: Histopathological study of acute myo infarctul cardiac și patoetiologia trombozei coronariene: un studiu comparativ în patru districte din Japonia. Jpn Circ J 1987;51:352-361.

112. Richardson PD, Davies MJ, Born GV: Influence of plate configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plates. Lancet 1989;2:941-944.

113. Shi H, Wei L, Yang T și colab.: Studiu morfometric și histologic al plăcilor coronare în angina pectorală stabilă și infarctele miocardice acute. Chin Med J (Engl) 1999;
6 112:1040-1043.

114. Kojima S, Nonogi H, Miyao Y, et al: Este angina preinfarctului legată de prezența sau absența rupturii plăcii coronare? Heart 2000;83:64-68.

115. Farb A, Burke AP, Tang AL și colab: Eroziunea plăcii coronare fără ruptură într-un miez lipidic. O cauză frecventă de tromboză coronariană în moartea coronariană subită. Circulație 1996;93:1354-1363.

116. Davies MJ: Compoziția plăcilor coronare-artere. N Engl J Med 1997; 336:1312-1314.

117. Burke AP, Farb A, Malcom GT și colab: Ruptura plăcii și moartea subită legate de efort la bărbații cu boală coronariană. JAMA 1999;281:921-926.

CAPITOLUL 7

Mecanisme moleculare ale sindroamelor coronariene acute: rolurile inflamației și ale imunității

Peter Libby

Observațiile histologice ne-au învățat multe despre fiziopatologia sindroamelor coronariene acute. Examenul patoanatomic al ateroamelor care provoacă tromboză fatală dezvăluie multe despre mecanismele acestei forme extreme de sindrom coronarian acut. Deși anterior a fost controversat, rolul trombozei în producerea sindroamelor coronariene acute a câștigat acum o largă acceptare.

Patru mecanisme microanatomice distincte pot precipita sindroamele coronariene acute. [1, 2] Ruptura plăcii, cea mai frecventă și poate cea mai bine înțeleasă, provoacă două treimi până la trei sferturi din infarctele miocardice acute fatale (Fig. 7-1A). Eroziunea superficială fără o ruptură evidentă a calotei fibroase a plăcii stă la baza a aproximativ 20% din trombi coronarieni acute letali (vezi Fig. 7-1B), iar eroziunile din jurul nodulilor de calciu reprezintă câteva tromboze coronariene acute. Un alt mecanism de expansiune rapidă a plăcii, hemoragia intraplacă, poate juca, de asemenea, un rol în precipitarea unor cazuri de sindroame coronariene acute.

Dincolo de aceste substraturi microanatomice structurale, care implică de obicei o perturbare a plăcii, modificările funcționale pot influența și potențialul trombotic și stabilitatea cheagurilor. Un echilibru între factorii procoagulanți și anticoagulanți predomină în orice moment anume în compartimentul vascular (Fig. 7-2). În mod similar, factorii profibrinolitici și antifibrinolitici pot regla stabilitatea cheagurilor. Pe lângă fluctuațiile din compartimentul sanguin la factorii determinanți ai trombozei, reglarea locală la nivelul peretelui arterial în aceste căi de reglare poate determina consecințele oricărei perturbări a plăcii date.

Recunoașterea a crescut că inflamația este o temă fundamentală și comună în căile structurale și funcționale către tromboză. Mai mult, moleculele și celulele implicate atât în brațele înnăscute, cât și în cele adaptive ale răspunsului imun pot participa la multe dintre procesele care precipită sindroamele coronariene acute . Aceste noi perspective ajută la înțelegerea patofiziologiei sindroamelor coronariene acute; au implicații prognostice și terapeutice. Acest capitol descrie progresele recente în fiziopatologia sindroamelor coronariene acute , subliniind importanța clinică practică a acestor noi concepte.

MECANISME DE DETERMINAREA PLACEI

Ruperea plăcii

Multe ateroame coronariene umane conțin un miez central bogat în lipide. În plus față de resturile lipidice extracelulare, miezul lipidic conține macrofage spumoase, dintre care multe au suprafețe împânzite cu factorul procoagulant puternic , factor tisular. [3-5] Un capac fibros colagen se acoperă miezului lipidic tipic și servește ca o barieră între compartimentul de sânge , care conține proteine din cascada de coagulare, și materialul trombogen din miezul lipidic.

La ruperea plăcii se fracturează un capac fibros subțire și friabil. Contactul dintre sânge și factorul de țesut din miezul lipidic declanșează cascada de coagulare. Colagenul descoperit în timpul distrugerii plăcii poate promova aderența și activarea trombocitelor. Rezistența capacului fibros la rupere depinde în mare măsură de integritatea colagenului interstițial din matricea extracelulară. Fibrilele de colagen conferă rezistență biomecanică capacului fibros. În general, colagenul interstițial are o stabilitate considerabilă și se întoarce lent, dacă este deloc. Mai mult decât atât, până de curând, cei mai mulți au considerat ateromul ca un cimitir inactiv din punct de vedere metabolic al excesului de colesterol blocat în peretele arterei. Acum se înțelege că ateromul plin de celule vii ale căror funcții și mesaje schimbate pot dicta consecințele clinice ale leziunii ateromatoase. Inflamația a apărut și ca un concept unificator în patogeneza aterosclerozei și a complicațiilor acesteia.

Prin urmare, la începutul anilor 1990, am emis ipoteza că scheletul colagen al plăcii depinde de un echilibru dinamic între sinteza și degradarea colagenului în curs. [6] Mușchiul neted arterial

7

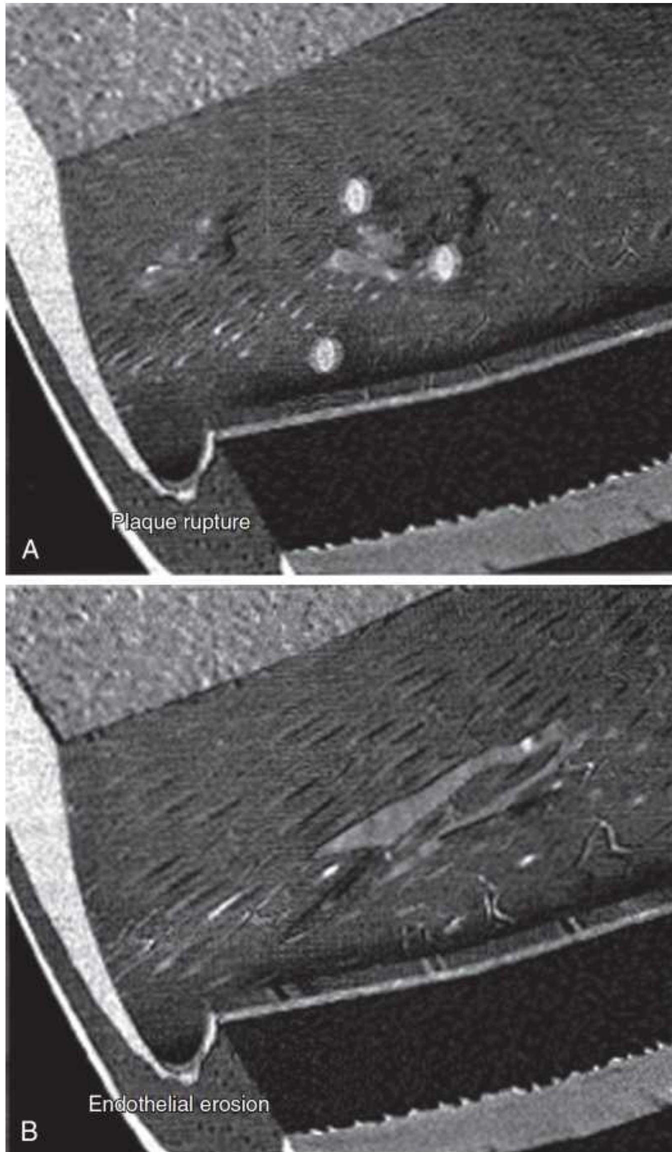
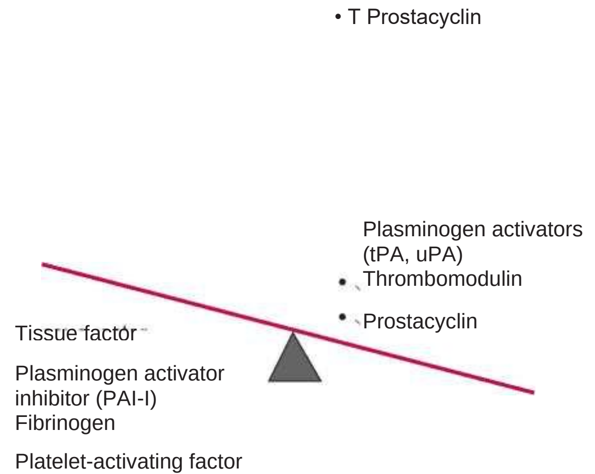


FIGURE 7-1 Depiction of a cross section of a coronary artery shows an intimal flap corresponding to a ruptured fibrous cap **(A)** or a patch of desquamating endothelial cells corresponding to superficial erosion **(B)**.



Celula sintetizează marea majoritate a colagenului din această structură, iar expresia genelor de colagen interstițial de către celulele musculare netede depinde de mediul inflamator. Interferonia (IFN- y) , o citokină produsă în plăci, aproape oprește expresia genei procolagen de către celulele musculare netede cultivate. [7] Plăcile aterosclerotice conțin IFN -y . Când este activat, limfocitul T produce niveluri ridicate de IFN -y .

Alte celule găsite în aterom pot elabora, de asemenea, IFN -y în anumite circumstanțe. De exemplu, celulele musculare netede și macrofagele expuse la o combinație de citokine găsite în placă (interleukina [IL]-12 și IL-18) pot secreta IFN- y . [8] Aceste observații au condus la ipoteza că celulele T pot inhiba local sinteza colagenului în regiunile plăcii aterosclerotice. Limfocitele T se localizează în plăcile aterosclerotice, în special în regiunea umărului, unde rupturile plăcii cauzează adesea ruptură. [9] Într-adevăr, analiza computațională a forțelor biomecanice care afectează o placă dezvăluie maxime ale tensiunilor circumferențiale la nivelul umerilor plăcilor. [10] Rekhter și colegii [11] au - enumerate minuțios tipuri de celule în diferite regiuni ale plăcii și

ECHILIBRUL HEMOSTATIC LOCAL ANTICOAGULANT, ANTITROBOTIC PROFIBRINOLITIC

• J, factor tisular

• J, Activator de plasminogen inhibitor (PAI-I)
• J, fibrinogen
• Factorul de activare a trombocitelor

• Î Activatori de plasminogen (tPA, uPA)
• T Trombomodulină

PROCOAGULANT, PROTROBOTIC ANTIFIBRINOLITIC
EQUILIBRAR HEMOSTATIC LOCAL

FIGURA 7-2 **A,** În endoteliul normal, moleculele anticoagulante, profibrinolitice și antitrombotice *(dreapta)* depășesc factorii antifibrinolitici procoagulanți *(stânga).* **B.** În endoteliul activat sau disfuncțional, predomină factorii procoagulanți, protrombotici și antifibrinolitici, înclinând balanța către un mediu care favorizează formarea și stabilitatea cheagurilor. tPA, activator de plasminogen de tip tisular; uPA, activator al plasminogenului urokinazei.

s-au evaluat simultan ratele de expresie a genei de colagen interstițial prin

hibridizare in situ. Ei au descoperit o coincidență foarte semnificativă a celulelor T în regiunile cu niveluri mai scăzute de expresie a genei de colagen interstițial. Van der Wal și asociații [12] au enumerat cu atenție tipurile de celule la locurile de perturbări reale ale plăcilor coronare umane care au cauzat tromboză fatală și au găsit celule T abundente în vecinătatea locului de distrugere a plăcii.

Luate împreună, aceste rezultate indică faptul că IFN- y derivat din celulele T din regiunea umerilor plăcilor inflamate poate împiedica sinteza de colagen nou de către celulele musculare netede. Inhibarea sintezei interstițiale de colagen ar interfera cu capacitatea celulei musculare netede de a repara și menține capacul fibros extrem de important. Experimentele efectuate la șoareci, considerați scorbutici prin inginerie genetică, au arătat că deficiența de vitamina C (acid ascorbic) afectează structura colagenă a plăcii. [13] Deoarece vitamina C promovează legarea încrucișată a lanțurilor de colagen, această descoperire susține un rol pentru producția de proteine de colagen în determinarea structurii capacului fibros al plăcii. [14]

Fibrilele de colagen intacte rezistă degradării de către toate, cu excepția unor enzime, cunoscute sub numele de colagenaze interstițiale. Oamenii produc trei colagenaze interstițiale. Aceste trei enzime aparțin unei familii mai largi de proteinaze care sunt dependente de atomii de zinc și sunt astfel cunoscute ca metaloproteinaze de matrice (MMP). [15] În 1991, Henney și colegii au detectat ARN mesager care codifică o MMP-stromelizină sau MMP-3, în plăcile de ateroscleroză umană. [16] Important este că ateromata umană supraexprimă și colagenazele interstițiale. [17, 18] Colagenazele interstițiale (MMP-1, -8 și -13) se localizează cu

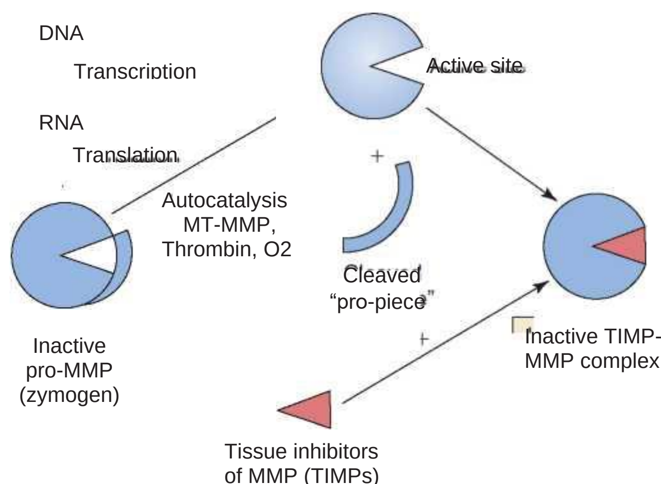


FIGURE 7-3 Multiple levels of control of activity of extracellular matrix metalloproteinases (MMPs). MMPs, first synthesized as inactive zymogen precursors, require processing to gain enzymatic activity. Cleavage of the “pro” portion of nascent protease can occur autocatalytically or heterocatalytically, involving other MMPs, including MT-MMP, thrombin, or reactive oxygen species in the case of MMP-2. Cleavage or unfolding of the pro portion of the molecule allows the active site of the enzyme to access substrates and degrade them. Ubiquitously distributed tissue inhibitors of MMPs (TIMPs 1-4) can bind to active protease, blocking the active site and rendering the enzyme inactive. Thus, control of MMP activity depends on gene transcription, translation, post-translational control of zymogen activation, and the balance between proteases and their endogenous inhibitors, TIMPs. *(Adapted from Libby P Lee RT: Matrix matters. Circulation 2000;102:1874-1876.)*

celule de spumă macrofage și celule de spumă derivate din mușchii netezi în regiunile plăcilor aterosclerotice umane la locurile deosebit de predispuse la ruptură, așa cum arată studiile biomecanice și patologice. [19, 20] Observațiile făcute asupra ateromului experimental la iepuri au arătat importanța mac rofagului ca sursă de colagenază interstițială. [21, 22] MMP-8 degradează colagenul de tip I mai eficient decât MMP-1 sau MMP-13. Colagenul de tip I reprezintă cea mai mare parte a colagenului din aterom. Prin urmare, MMP-8 are o specificitate de substrat care o poate face una dintre cele mai importante proteinaze în degradarea colagenului în aterom. În alte studii, Sukhova și colegii [23] și Liu și asociații [24] stabilită - supraexpresia nemetaloenzimelor, inclusiv catepsinele S, K și L, în placa aterosclerotică. Deși este implicată în principal în elastoliză, catepsina S poate prezenta și activitate colagenazei interstițiale.

Supraexprimarea ARN-ului mesager și a proteinei care răspund la colagenazele interstițiale nu se traduce neapărat prin creșterea activității enzimatice. Cascadele de proteinază importante în controlul biologic sunt supuse reglementării la mai multe niveluri. MMP-urile, sintetizate mai întâi ca precursori inactivi, necesită activare pentru a-și atinge funcția enzimatică (Fig. 7-3). Mai mult decât atât, inhibitorii endogeni distribuiți pe scară largă pot limita acțiunea oricărei forme activate a MMP-urilor. Există patru membri ai familiei inhibitori tisulari ai MMP (TIMP), iar - leziunile vasculare le pot conține pe toți patru. [15] De asemenea, arterele umane exprimă inhibitorul 2 al căii factorului de țesut (TIMP-2), care inhibă și colagenazele. [25] Acest omolog al TIMP-2 inhibă de fapt factorul de țesut slab, dar blochează acțiunea col lagenazelor la fel de puternic ca TIMP-urile. Chiar dacă moleculele active ale colagenazei interstițiale ar exista în placă, ele nu ar putea digera colagenul decât dacă au depășit acești inhibitori endogeni. Din păcate, niciunul dintre reactivii imunologici disponibili nu poate distinge zimogenul inactiv
forma colagenazelor interstițiale din omologii lor activi **55 .**

Astfel, simpla prezență a colagenazelor interstițiale imunoreactive în plăci nu implică faptul că acestea participă activ la colagenoliza in situ. Pentru a demonstra acest lucru, laboratorul nostru a evaluat degradarea colagenului direct in situ folosind un anticorp care recunoaște selectiv colagenul care a suferit scindare de către colagenază interstițială. Acest studiu a stabilit că defalcarea activă a colagenului a avut loc în ateroamele umane avansate și, în continuare, MMP-1 și MMP-13 au colocalizat în regiunile de colagenoliză in situ. [19] Toate aceste 7 observații sugerează că defalcarea îmbunătățită a colagenului interstițial cauzată de acțiunea MMP poate contribui la subțierea și slăbirea capacului fibros și, prin urmare, la patogeneza rupturii plăcii. Terapiile care limitează sindroamele coronariene acute pot acționa parțial prin stabilizarea plăcilor prin interferarea cu descompunerea colagenului și creșterea sintezei de colagen. La iepurii cu hiperlipidemie alimentară sau endogenă, scăderea colesterolului prin mijloace alimentare sau farmacologice poate reduce expresia colagenazei interstițiale și poate promova acumularea de colagen în plăci. [22,26,27]

Studii recente la șoareci au oferit un sprijin puternic pentru conceptul că proteinazele care pot degrada matricea extracelulară pot contribui la compoziția de colagen a plăcilor și la tendința lor de a provoca tromboză. [28] Șoarecii care poartă o mutație care face ca colagenul lor interstițial să fie rezistent la colagenazele MMP în contextul susceptibilității determinate genetic la ateroscleroză au acumulare crescută de colagen în intima aterosclerotică. [29] Șoarecii sensibili la ateroscleroză, modificați genetic pentru a nu avea o colagenază interstițială majoră, MMP-13, prezintă în mod similar conținut crescut de colagen în plăcile lor aterosclerotice. [30] Șoarecii manipulați pentru a le lipsi o altă enzimă cunoscută sub numele de MMP-14 în celulele derivate din măduva osoasă acumulează, de asemenea, colagen lezional. [31] MMP-14 pare să acționeze prin procesarea proteolitică a formei zimogenului colagenazei interstițiale MMP-13 în forma sa activă, mai degrabă decât prin atacarea directă a colagenului.

Proteinazele care nu sunt remarcabile pentru activitatea lor interstițială colagenazei pot promova, de asemenea, tromboza în plăcile aterosclerotice experimentale la șoareci. Șoarecii sensibili la ateroscleroză infectați cu un virus care direcționează expresia unei forme activate a gelatinazei MMP-9 au arătat dovezi ale distrugerii plăcii. [32] Șoarecii care poartă mutații compuse în apolipoproteina E și proteina Niemann-Pick C demonstrează și complicații trombotice ale plăcilor aterosclerotice. [33] Proteinaza catepsina K poate contribui la acest fenotip trombotic.

Dovezile recente oferă, de asemenea, o perspectivă asupra legăturilor dintre imunitatea adaptivă, inflamație și complicațiile trombotice ale ateromului. Șoarecii modificați genetic pentru a crește activitatea celulelor T (din cauza expresiei direcționate de celulele T a receptorului 2 al factorului de creștere transformator beta [TGF -Ș]) prezintă plăci puternic inflamate, integritate redusă a colagenului și dovezi de tromboză. [34, 35] Acești șoareci au niveluri scăzute de lisil oxidază, o enzimă importantă în legarea încrucișată a colagenului. Ei demonstrează, de asemenea, expresia augmentată a două proteinaze care degradează matricea, MMP-13 și catepsina S.

Având în vedere rolul principal al celulei musculare netede în - sinteza col lagenului în peretele arterei, nivelul de colagen dintr-o placă poate depinde de numărul de celule musculare netede. Reglarea expresiei genei de colagen în celulele musculare netede variază în funcție de mediul mediator predominant. De exemplu, factorul de creștere derivat din trombocite și TGF- Ș , mediatori proteici eliberați de trombocite la locurile de tromboză, dar și produși de multe alte celule, măresc expresia genei de colagen interstițial în celulele musculare netede umane. [7] Astfel, celulele musculare netede, atunci când sunt prezente, promovează stabilitatea plăcii. Observațiile histopatologice au arătat o corelație inversă

 între celulele musculare netede și rupturile plăcii — plăcile care s-au rupt au puține celule musculare netede. [1] Prin urmare, am propus ca celula musculară netedă să fie „gardianul integrității capacului fibros al plăcii”. [6] Acum se recunoaște că celulele musculare netede din placă pot muri. Moartea celulară poate determina pierderea celulelor musculare netede din plăcile Wn aterosclerotice, făcând în cele din urmă o placă mai vulnerabilă.

Celulele musculare netede din cadrul plăcii pot muri prin mai multe mecanisme, inclusiv apoptoza sau moartea programată a celulei 7 . [36] Celulele musculare netede expuse la mediatorii proinflamatori găsiți în aterom pot muri prin apoptoză. În special, o combinație de citokine proinflamatorii poate promova apoptoza celulelor musculare netede. Membrii diadei de semnalizare a morții celulare pe bază de suprafață, ligand Fas/Fas, operează de asemenea în plăci. Aceste observații întăresc legătura dintre inflamație și stabilitatea afectată a capacului fibros în ateromul uman.

Eroziunea superficială

O altă formă de perturbare fizică a plăcii aterosclerotice contribuie la multe tromboze coronariene. [2] Eroziunea superficială , mai degrabă decât o fisură deschisă, în capacul fibros reprezintă aproximativ un sfert până la o treime din trombi coronarieni fatali. Eroziunea superficială apare mai frecvent decât fractura capacului fibros la persoanele mai tinere, la femei și la cei cu hipertrigliceridemie sau diabet. Căile moleculare care stau la baza eroziunii superficiale au primit mai puțină atenție decât cele care reglează friabilitatea calotei fibroase. Nu toți experții sunt de acord cu privire la gradul în care inflamația participă la eroziunea superficială. Virmani și colegii de muncă [2] au subliniat natura blândă, neinflamatoare a locurilor de eroziune superficială în arterele coronare umane. Grupul din Amsterdam a găsit în mod constant dovezi pentru coexistența celulelor T și a macrofagelor la locurile de distrugere a plăcii cauzate de eroziunea superficială și ruperea capacului. [12]

Deși mecanismele care stau la baza rămân speculative, pot exista unele comunități mecanice între aceste două forme cele mai comune de perturbare a plăcii. În eroziunea superficială, celulele endoteliale se pot desprinde, deoarece conexiunile care le leagă de membrana bazală subiacentă se slăbesc. Colagenul de tip IV, tipul major de colagen din membrana bazală subendotelială, poate suferi, de asemenea, degradare proteolitică. Spre deosebire de colagenul fibrilar care alcătuiește capacul fibros al plăcii, colagenul de tip IV din membrana bazală nu formează fibrile. De asemenea, colagenul de tip IV poate suferi catabolism de către MMP. Cu toate acestea, în locul colagenazelor interstițiale, acest tip de colagen nefibrilar suferă degradare de către MMP-2, o formă de gelatinază. Ca și celelalte MMP, MMP-2 necesită activarea de la un precursor de zimogen pentru a-și scinda substratul, colagenul de tip IV. Proteinaza legată de suprafața celulei cunoscută sub numele de MMP de tip membrană sau MT-MMP (MMP-14), participă la activarea MMP-2. Citokinele proinflamatorii și lipoproteina oxidată de joasă densitate pot crește expresia de către celulele endoteliale a MT-1-MMP/MMP-14 care pot activa MMP-2. [37] Mai mult, speciile reactive de oxigen eliberate din celulele vasculare și celulele inflamatorii care se infiltrează în plăcile inflamate pot activa MMP-urile direct. [38] Astfel, degradarea activă a membranei bazale subendoteliale cauzată de proteinazele reglate de inflamație poate promova descuamarea endotelială. Un astfel de scenariu ar putea oferi un mecanism pentru eroziunea superficială ca sursă de trombi coronarieni.

În plus, celulele endoteliale se pot detașa deoarece mor. Ca și în cazul celulelor musculare netede, celulele endoteliale pot suferi moartea prin apoptoză. Unii mediatori inflamatori întâlniți de celulele endoteliale pot promova rezistența la apoptoză, parțial prin inducerea căii antiapoptotice care implică factorul nuclear kappa B (NF- κ B). Cu toate acestea, alți stimuli proinflamatori pot sensibiliza celulele endoteliale la moartea celulară programată. De exemplu, acidul hipocloros, produsul enzimei mieloperoxidaza, poate provoca apoptoza celulelor endoteliale. [39] Macrofagele din ateromul uman conțin mieloperoxidază și dovezi substanțiale susțin generarea locală de acid hipocloros în plăcile aterosclerotice. Astfel, moartea crescută a celulelor endoteliale, reglată parțial de mediatorii inflamatori, poate contribui la patogeneza eroziunii superficiale.

Eroziunea cauzată de noduli de calciu

Eroziunea cauzată de colecțiile de minerale, niduze de calcificare , oferă o altă cale către tromboza coronariană. Acest mecanism reprezintă doar 4% până la 7% din trombozele coronariene fatale. Calcificarea în plăcile aterosclerotice depinde de procese biochimice strâns reglate. [40, 41] Proteine precum osteopontina și proteinele morfogenetice osoase pot regla - acumularea de calciu mineral în aterom. [42] Așa cum nivelul de colagen din placă depinde de echilibrul de sinteza și degradare, nivelul de mineral de calciu depinde de un echilibru similar. Proteina morfogenetică osoasă crește probabil metaplazia osoasă în plăcile aterosclerotice. Pe de altă parte, macrofagele pot descompune depozitele de calciu. Într-adevăr, macrofagele din plăcile aterosclerotice umane pot exprima unele dintre enzimele implicate în resorbția osoasă de către osteoclaste, inclusiv catepsinele S și K. Observațiile la șoareci cu mutații care afectează numărul și funcția macrofagelor au ilustrat in vivo importanța catabolismului țesutului calcificat în aterom. În mod specific, șoarecii care nu au factor de stimulare a coloniilor de macrofage și, prin urmare, nu sunt capabili să producă macrofage mature, prezintă niveluri crescute de calciu în ateromul produs experimental. [43] Aceste observații arată cum gradul de calcificare în aterom depinde parțial de semnalizarea inflamatorie în leziune. [40]

Datele computaționale recente au sugerat că depozitele microscopice de minerale de calciu, cu mult sub pragul imagisticii in vivo, pot crește stresul circumferențial și, astfel, pot promova ruperea plăcii. [44, 45] Aceste descoperiri au semnificație clinică deoarece persoanele cu niveluri scăzute de calciu arterial conar detectabil prin diferite modalități de imagistică ar putea, totuși, să aibă plăci periclitate mecanic din cauza acestor focare microscopice de calcificare. Petele de calciu cu diametrul de 10 pm pot afecta negativ proprietățile biomecanice ale plăcilor. Acești noduli calcifiați microscopici ar putea reprezenta rămășițele de celule apoptotice din aterom.

Hemoragia în placă

Hemoragia intraplacă cu expansiune rapidă a leziunii poate precipita, de asemenea, sindroamele coronariene acute. Multe studii patologice anterioare au considerat hemoragia intraplacă drept o cale majoră către tromboza coronariană. Cu toate acestea, studiile patologice ulterioare care au implicat secționări în serie minuțioase au identificat rupturi ale capacului fibros al plăcii ca leziune primară, cu colectarea de sânge în aterom adesea secundară.

Cantitatea de microvase din placă poate influența biologia acesteia în mai multe moduri. În același mod în care creșterea tumorilor depinde de formarea de noi vase de sânge, progresia ateromului poate depinde parțial de neovascularizarea . Experimentele cu inhibitori ai angiogenezei au arătat formarea leziunilor atenuate la șoareci. [46] Leziunile aterosclerotice exprimă o serie de factori angiogenici. De exemplu, factorul de creștere a fibroblastului acid se corelează cu formarea de microvase în plăci și se colocalizează cu celulele inflamatorii. [47] Factorul de creștere a endoteliului vascular, fibroblast de bază

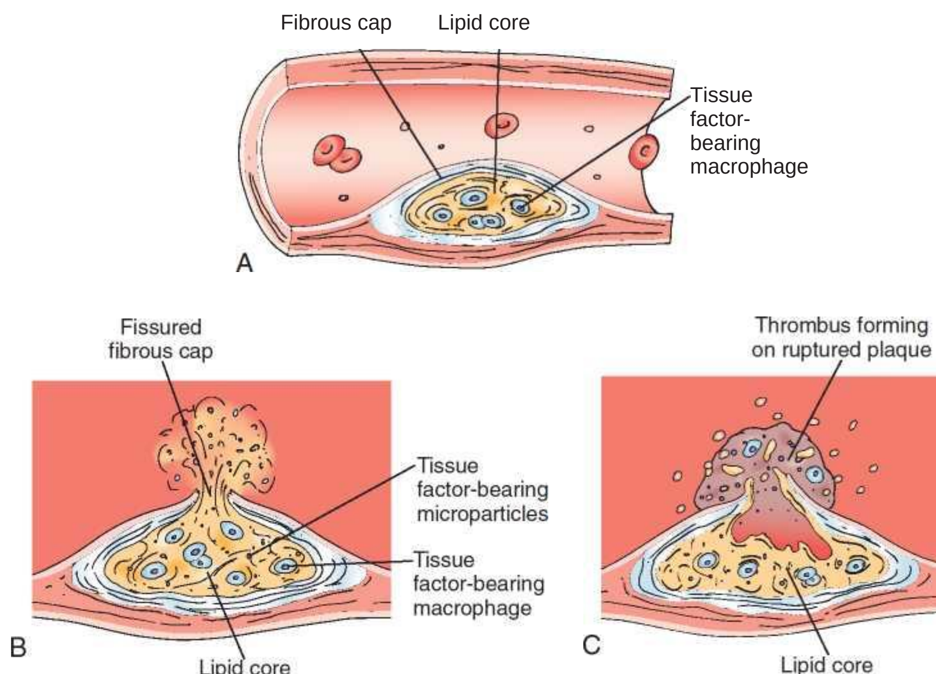


FIGURE 7-4 Depiction of the sequence of events in plaque rupture and thrombosis. **A,** The "vulnerable", or high-risk, atheroma has a thin fibrous cap overlying a large lipid core that contains tissue factor-bearing macrophages. **B,** When the fibrous cap fissures, tissue factor-bearing macrophages and microparticles become accessible to the coagulation proteins in blood. **C,** These events trigger thrombus formation on the ruptured plaque, which can lead to partial or transient coronary artery occlusion (clinically manifested as unstable angina) or a persistent and occlusive thrombus (leading to acute myocardial infarction).

factorul de creștere și alte proteine angiogene pot promova neovascularizarea plăcii.

Deși hemoragia intraplacă cauzează probabil foarte puține sindroame coronariene acute în sine, fenomenul poate avea totuși consecințe importante pentru evoluția plăcii. Tromboza in situ cauzată de nevasele friabile rupte din placă ar duce la generarea locală de trombine. Throm bin stimulează puternic migrarea celulelor musculare netede, replicarea și sinteza colagenului. [48] În acest mod, hemoragia intraplacă ar putea promova evoluția plăcilor fibroase aterosclerotice. În plus, fierul derivat din hemosiderina din sângele extravazat din placă poate promova procesele oxidative. În special, producția de specii reactive de oxigen prin reacția Fenton necesită cationi de metale tranziționale, cum ar fi fierul. Prezența microvaselor în plăci și rolul potențial al hemoragiei intraplacă în expansiunea și creșterea leziunilor sună o notă de precauție în contextul terapiei angiogenice pentru ischemia miocardică. Administrarea factorilor de creștere angiogenici în regiunile plăcilor aterosclerotice ar putea de fapt să sporească neovascularizarea plăcii și să favorizeze hemoragia intraplacă, cu consecințele adverse însoțitoare pentru formarea plăcii. Dacă terapia angiogenică are un efect similar asupra ateromului, creșterea plăcii și instabilitatea ar putea rezulta din hrana crescută a miocardului ischemic.

REGLAREA TROMBOZEI

Până acum, această discuție s-a centrat pe mecanismele de distrugere a plăcii. Astfel de episoade permit compartimentului sanguin să intre în contact cu materiale trombogenice. Cu toate acestea, consecințele unei anumite rupturi ale plăcii pot depinde de nivelurile predominante ale proteinelor care guvernează tromboza din sânge (vezi Fig. 7-2). Evenimentele aterosclerotice se pot corela cu nivelurile de fibrinogen, substratul trombinei și constituentul principal al multor trombi intravasculari. Fibrinogenul , produs de ficat ca răspuns la inflamația sistemică (răspunsul în fază acută), poate ajuta astfel la determinarea dacă o anumită întrerupere a plăcii duce la un tromb susținut și propagat (Fig. 7-4). În plus, nivelurile de inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi inhibitorul de activator al plasminogenului de tip 1 (PAI-1), pot determina funcționarea căilor fibrinolitice endogene care combate stabilitatea trombilor. Nivelurile crescute de PAI-1 la pacienții diabetici pot explica parțial predilecția lor pentru tromboză. [49]

Coagularea depinde nu numai de factorii care circulă în sânge, ci și de nivelurile locale din leziunea aterosclerotică. De exemplu, cantitatea de factor tisular din miezul unei plăci perturbate poate determina gradul de tromboză rezultată. Mediatorii inflamatori, cum ar fi ligandul CD40, cresc expresia factorului tisular în plăci. [50] Mediatorii inflamatorii reglează echilibrul antifibrinolitic și în plăci. [49] Astfel, inflamația reglează atât faza fluidă, cât și factorii de stare solidă care controlează formarea trombului. Terapiile care reduc complicațiile trombotice ale aterosclerozei – în special scăderea lipidelor și statinele – pot reduce evenimentele prin scăderea trombogenității și creșterea fibrinolizei endogene. De exemplu, scăderea lipidelor dietetice scade expresia factorului tisular la iepuri. [51] Statinele pot scădea producția de PAI-1 de către celulele vasculare și, în anumite circumstanțe, pot crește producția de activatori ai plasminogenului . Scăderea factorului tisular observată cu scăderea lipidelor însoțește o scădere a ligandului CD40 inductor al factorului tisular și receptorul său CD40. [51] În ateromul experimental, scăderea lipidelor de către statine poate scădea, de asemenea, expresia PAI-1 in situ. [52] Creșterea dovezilor susține o legătură între throm bosis și inflamație. [48] Trombocitele activate exteriorizează ligandul CD40 și îl eliberează într-o formă solubilă, în plus față de alți mediatori inflamatori, inclusiv recent

58 a recunoscut proteina asociată mieloidului (MRP)-8/14. Pacienții cu sindroame coronariene acute au niveluri crescute de MRP-8/14, precum și mulți alți markeri ai inflamației (Fig. 7-5).[53] Important este că trombocitele de la indivizi cu sindroame coronariene acute au niveluri ridicate de ARNm care codifică MRP-8. Trombocitele nu pot transcrie ARN nou deoarece 3 le lipsesc nuclei; astfel, transcripția MRP-8 reflectă mediul pacientului cu câteva zile înainte de debutul sindromului coronarian acut. Aceste dovezi oferă un sprijin puternic pentru rolul cauzal al inflamației crescute la pacienții cu risc pe termen scurt de evenimente coronariene acute. Nivelurile plasmatice ale MRP-8/14 prezic rate mai mari de evenimente recurente la supraviețuitorii sindroamelor coronariene acute.[54]

CONCLUZII

Cercetarea contemporană a permis o abordare moleculară pentru înțelegerea bazelor moleculare ale sindroamelor coronariene acute . Multe căi de evidență au convergit către procesele inflamatorii ca o temă unificatoare în patofiziologia sindroamelor coronariene acute. Mediatorii proinflamatori importanți în reglarea acestor funcții includ citokinele proinflamatorii, un membru efector major al imunității înnăscute. Cu toate acestea, multe dovezi recente indică faptul că limfocitul T poate conduce simfonia citokinelor în aterogeneză. Celulele T activate se localizează în regiunile de perturbare a plăcii și scăderea sintezei de colagen in situ. Celulele T produc niveluri ridicate de ligand CD40 și IFN- γ , mediatori proinflamatori de interes deosebit în reglarea stabilității plăcii și a trombozei. Aceste observații indică un rol important pentru căile imunității adaptative, specifice antigenului, în patogeneza sindroamelor coronariene acute. Antigenele candidate pentru stimularea unui răspuns imun în timpul aterogenezei includ lipoproteine modificate oxidativ și proteine de șoc termic 60/65 exprimate în țesuturi stresate, inclusiv aterom și de către organele infecțioase găsite ocazional în aterom, cum ar fi *Chlamydia pneumoniae*.[9, 55, 56] Ș$_2$ -Glicoproteina I, o țintă a anticorpilor antifosfolipidici, poate juca, de asemenea, un rol în autoimunitatea în timpul aterogenezei.[57]

Aceste concepte noi ale semnalizării moleculare implicate în sindroamele coronariene acute au îmbunătățit înțelegerea noastră a fiziopatologiei de bază. Mai practic, intuiția că inflamația este legată de evenimentele coronariene a deschis noi căi pentru stratificarea riscului și prognoza . Un corp de dovezi consecvent și care se acumulează rapid sugerează că persoanele cu semne de inflamație de nivel scăzut prezintă un risc crescut de evenimente coronariene acute viitoare. Studiile cu proteina C-reactivă reactivă în fază acută și alți markeri ai activării celulelor vasculare, inclusiv MRP 8/14, IL-6 și molecula de adeziune intercelulară solubilă 1, au arătat că inflamația se referă la mai multe niveluri cu riscul viitor de complicații aterosclerotice (Fig. 7-6).[58]

Pe lângă furnizarea de noi instrumente pentru prognostic, înțelegerea moleculară emergentă a trombozei în plăci are implicații terapeutice. Legăturile dintre inflamație și stabilitatea plăcii au determinat studii experimentale care aruncă o lumină nouă asupra mecanismelor prin care strategiile terapeutice existente pot reduce în mod eficient complicațiile trombotice ale aterosclerozei. Într-adevăr, desfășurarea terapiei cu statine bazată pe starea inflamatorie poate limita evenimentele coronariene acute și mortalitatea de orice cauză.[59] Identificarea țintelor noi prin sondarea mecanismelor moleculare de distrugere a plăcii și tromboză poate identifica, de asemenea, ținte noi pentru terapie în viitor. Biologia de bază emergentă a sindroamelor coronariene acute poate deschide calea pentru terapii noi care vor permite o reducere mai eficientă a sarcinii reziduale a evenimentelor aterosclerotice.

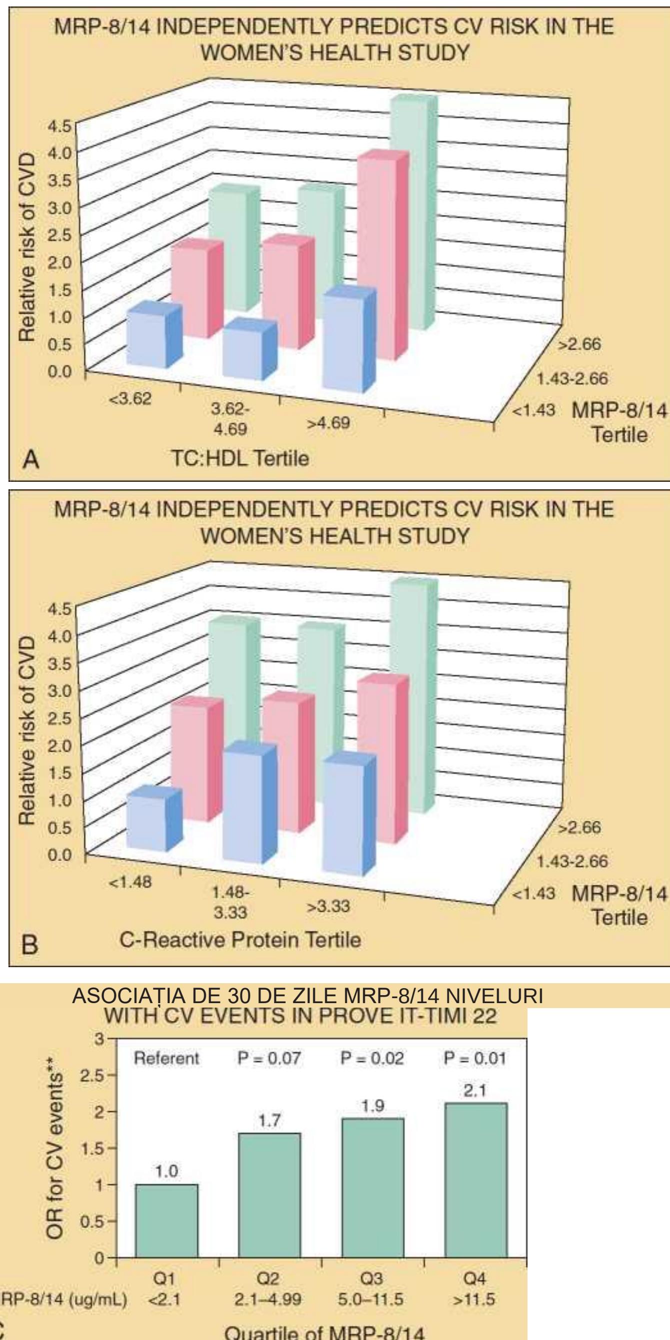


FIGURA 7-5 **A, B,** Risc relativ de evenimente cardiovasculare pentru pacienții cu sindroame coronariene acute în funcție de nivelurile inițiale ale MRP-8/14 și markerii inflamatori lipoproteină de înaltă densitate (HDL) sau proteină C-reactivă (CRP). Luarea în considerare a nivelurilor MRP-8/14 (în g g/mL) ține cont de modelele îmbunătățite de predicție a riscului doar față de testarea HDL sau CRP (în mg/L). **C,** Cota relativă ajustată de deces cardiovascular (CV) sau infarct miocardic (IM) conform MRP-8/14 și CRP de înaltă sensibilitate (hsCRP). Pacienții cu niveluri crescute de MRP-8/14 și hsCRP au avut un risc de 2,1 ori mai mare de deces CV sau IM (interval de încredere 95% [IC], 1,2-3,8) comparativ cu cei cu concentrații plasmatice scăzute ale acestor biomarkeri, după ajustarea pentru sindrom de calificare, antecedente de diabet zaharat, antecedente de hipertensiune arterială, antecedente de IM, insuficiență cardiacă scăzută, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă scăzută (LDL) și alocarea aleatorie a tratamentului. Grupul cu MRP-8/14 scăzut, CRPhs scăzut a inclus 128 de pacienți; grupul MRP-8/14 scăzut, grupul cu hsCRP ridicat, 108 pacienți; grupul MRP-8/14 ridicat, grupul hsCRP scăzut, 97 de pacienți; iar grupul MRP-8/14 ridicat, grupul HsCRP ridicat, 140 de pacienți. BCV, boli cardiovasculare. *(**A, B** de la Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al; Profilul expresiei trombocitelor și validarea clinică a proteinei mieloide-14 ca un nou determinant al evenimentelor cardiovasculare. Circulation 2006;113:2278-2284; **C** de la Morrow DA, Wang Y, Croce K, și colab. infarct miocardic după un sindrom coronarian acut în studiul Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarct [PROVE IT-TIMI22] Am Heart J 2008;155:49-55.)*

Factori de risc proinflamatori

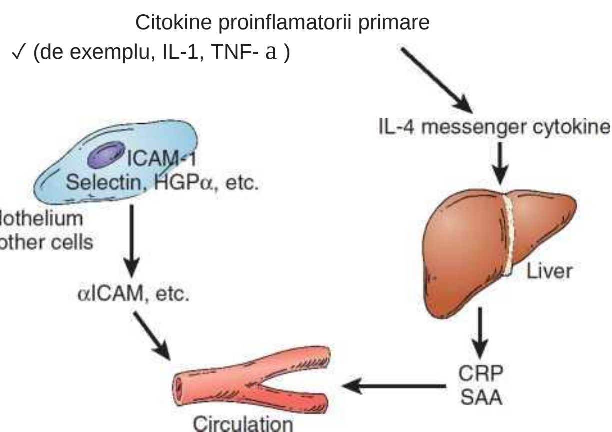


FIGURA 7-6 Calea care generează markeri inflamatori în sânge. Factorii de risc proinflamatori determină producerea de citokine proinflamatorii primare, cum ar fi proteinele solubile interleukina-1 (IL-1) sau factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- a). Aceste citokine primare pot stimula producția de IL-6, o citokină mesager, dintr-o varietate de tipuri de celule, inclusiv celulele musculare netede vasculare. IL-6 poate schimba programul de sinteză a proteinelor hepatice de la unul care produce în principal proteine de uz casnic (de exemplu, albumină) la unul care favorizează producerea de reactanți de fază acută, cum ar fi proteina C-reactivă (CRP), amiloid-A seric (SAA) și fibrinogen (nu este prezentat). Acești reactanți solubili în fază acută intră în fluxul sanguin, unde pot fi prelevați prin puncție venoasă. Partea stângă a acestei diagrame ilustrează expresia crescută a moleculelor de adeziune, cum ar fi selectinele sau molecula de adeziune intercelulară 1, de către celulele endoteliale și alte celule, ca răspuns la citokinele proinflamatorii primare. În acest fel, sângele periferic servește ca o oglindă a factorilor de risc proinflamatori. *(De la Libby P Ridker PM: Noi markeri inflamatori ai riscului coronarian: Teorie versus practică. Circulation 1999;100:1148-1150.)*

REFERINȚE

1. Davies MJ: Stabilitate și instabilitate: Cele două fețe ale aterosclerozei coronariene. The Paul Dudley White Lecture, 1995. Circulation 1996;94:2013-2020.
2. Virmani R, Burke AP, Farb A și colab.: Patologia plăcii vulnerabile. J Am Coll Cardiol 2006;47:C13-C18.
3. Nemerson Y: Viața mea cu factor de țesut. J Thromb Haemost 2007;5:221-223.
4. Butenas S, Undas A, Gissel MT și colab: Factorul Xla și activitatea factorului tisular la pacienții cu boală coronariană. Thromb Haemost 2008;99:142-149.
5. Furie B, Furie BC: Mecanisme de formare a trombilor. N Engl J Med 2008;359: 938-949.
6. Libby P: Bazele moleculare ale sindroamelor coronariene acute. Circulation 1995;91:2844-2850.
7. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al: Citokinele și factorii de creștere reglează pozitiv și negativ expresia genei de colagen interstițial în celulele musculare netede vasculare umane. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1991;11:1223-1230.
8. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P și colab: Exprimarea interleukinei (IL)-18 și a receptorului IL-18 funcțional pe celulele endoteliale vasculare umane, celulele musculare netede și macrofagii : Implicații pentru aterogeneză. J Exp Med 2002;195:245-257.
9. Hansson GK, Libby P: Răspunsul imun în ateroscleroză: o sabie cu două tăișuri. Nat Rev Immunol 2006;6:508-519.
10. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG și colab: Efectele grosimii capacului fibros asupra stresului circumferențial de vârf în vasele aterosclerotice model. Circ Res 1992;71:850-858.
11. Rekhter M, Zhang K, Narayanan A și colab: Exprimarea genei de colagen de tip I în ateroscleroza umană. Localizare în anumite regiuni ale plăcii. Am J Pathol 1993; 143:1634-1648.
12. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, și colab: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary aterosclerotic plates is caracterized by an inflamatory process independent of the dominant plate morphology. Circulation 1994;89:36-44.
13. Nakata Y, Maeda N: Morfologia plăcii aterosclerotice vulnerabile la șoarecii cu deficit de apolipoproteină E incapabili să producă acid ascorbic. Tiraj 2002;105:1485-1490.
14. Libby P, Aikawa M: Vitamina C, colagen și fisuri în placă. Tiraj 2002;105:1396-1398.
15. Dollery CM, Libby P: Ateroscleroza și activarea proteinazei. Cardiovasc Res 2006;69:625-635.
16. Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ și colab.: Localizarea expresiei genei stromelizinei în plăcile aterosclerotice prin hibridizare in situ. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:8154-8158.
17. Galis Z, Sukhova G, Lark M și colab.: Expresie crescută a metaloproteinazelor matriceale și activitate de degradare a matricei în regiunile vulnerabile ale plăcilor aterosclerotice umane. J Clin Invest 1994;94:2493-2503.
18. Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, et al: Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atheroscleroz. Circulation 1995;92:1393-1398.
19. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E și colab.: Dovezi pentru creșterea colagenolizei prin colagenaze interstițiale-1 și -3 în plăcile ateromatoase umane vulnerabile. Circula tion 1999;99:2503-2509.
20. Herman MP, Sukhova GK, Libby P și colab.: Exprimarea colagenazei neutrofile (matrix metaloproteinase-8) în ateromul uman: O nouă cale colagenolitică sugerată de profilul transcripțional. Tiraj 2001;104:1899-1904.
21. Galis Z, Sukhova G, Kranzhofer R și colab.: Celulele de spumă de macrofage din aterom experimental produc în mod constitutiv proteinaze care degradează matricea. Proc Natl Acad Sci SUA 1995;92:402-406.
22. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, și colab: Scăderea lipidelor prin dietă reduce activitatea metaloproteinazei matricei și crește conținutul de colagen al theromului de iepure: un mecanism potențial de stabilizare a leziunilor. Circulation 1998;97:2433-2444.
23. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI și colab.: Exprimarea catepsinelor elastolitice S și K în ateromul uman și reglarea producției lor în celulele musculare netede. J Clin Invest 1998;102:576-583.
24. Liu J, Sukhova GK, Sun JS și colab: Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1359-1366.
25. Herman MP, Sukhova GK, Kisiel W, et al: Tissue factor pathway inhibitor-2 este un nou inhibitor al metaloproteinazelor matriceale cu implicații pentru ateroscleroză. J Clin Invest 2001;107:1117-1126.
26. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S și colab.: Un inhibitor de HMG-CoA reductază, cerivastatina, suprimă creșterea macrofagelor care exprimă metaloproteinazele matriceale și factorul de țesut in vivo și in vitro. Circulation 2001;103:276-283.
27. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E și colab.: Statinele modifică acumularea de celule musculare netede și conținutul de colagen în ateromul stabilit al iepurilor hiperlipidemici ereditari watanabe. Tiraj 2001;103:993-999.
28. Libby P: Mecanismele moleculare ale complicațiilor trombotice ale aterosclerozei . J Int Med 2008;263:517-527.
29. Fukumoto Y, Deguchi JO, Libby P, et al: Rezistența determinată genetic la acțiunea colajului nazului crește acumularea interstițială de colagen în plăcile aterosclerotice. Tiraj 2004;110:1953-1959.
30. Deguchi JO, Aikawa E, Libby P și colab.: Eliminarea matricei metaloproteinazei-13/colagenazei-3 promovează acumularea și organizarea colagenului în plăcile aterosclerotice de șoarece. Tiraj 2005;112:2708-2715.
31. Schneider F, Sukhova GK, Aikawa M și colab: Deficiența de Matrix-metalloproteinase-14 în celulele derivate din măduva osoasă promovează acumularea de colagen în plăcile aterosclerotice de șoarece. Tiraj 2008;117:931-939.
32. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT și colab.: Expresia macrofage a MMP-9 activă induce perturbarea acută a plăcii la șoarecii cu deficiență de apoE. J Clin Invest 2006;116: 59-69.
33. Welch CL, Sun Y, Arey BJ, et al: Aterotromboză spontană și degradare medială la șoareci Apoe - / - , Npc1 - / - . Tiraj 2007;116:2444-2452.
34. Robertson AK, Rudling M, Zhou X și colab.: Perturbarea semnalizării TGF-beta în celulele T accelerează ateroscleroza. J Clin Invest 2003;112:1342-1350.
35. Hansson GK, Robertson AK: TGF-beta în ateroscleroză. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:e137-e138.
36. Geng YJ, Libby P: Progresia ateromului: o luptă între moarte și procreare. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1370-1380.
37. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS și colab.: Citokinele inflamatorii și lipoproteinele oxidate cu densitate joasă cresc expresia celulelor endoteliale a metaloproteinazei cu matrice 1 de tip membranar. J Biol Chem 1999;274:11924-11929.
38. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S și colab.: Speciile reactive de oxigen produse de celulele spumoase derivate din macrofage reglează activitatea metaloproteinelor matricei vasculare in vitro. Implicații pentru stabilitatea plăcii aterosclerotice. J Clin Invest 1996;98:2572-2579.
39. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al: acidul hipocloros, un produs macrofag, induce apoptoza endotelială și expresia factorului tisular: implicarea oxidantului mediat de mieloperoxidază în eroziunea plăcii și trombogeneza. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1309-1314.
40. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL și colab.: Osteogeneza se asociază cu inflamația în ateroscleroza în stadiu incipient evaluată prin imagistica moleculară in vivo. Tiraj 2007;116:2841-2850.
41. El-Abbadi M, Giachelli CM: Mecanisme de calcificare vasculară. Adv Chronic Kidney Dis 2007;14:54-66.
42. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM: Osteopontin: o moleculă multifuncțională care reglează inflamația cronică și boala vasculară. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2302-2309.
43. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S și colab.: Mutația heterozigotă osteopetrotică (op) reduce ateroscleroza la șoarecii cu deficit de receptori LDL. J Clin Invest 1998;101: 2702-2710.
44. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, și colab.: O ipoteză pentru ruperea plăcii vulnerabile din cauza debinării induse de stres în jurul microcalcificărilor celulare în capace fibroase subțiri. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:14678-14683.
45. Vengrenyuk Y, Cardoso L, Weinbaum S: Analiza bazată pe micro-CT a unei noi paradigme pentru ruperea plăcii vulnerabile: microcalcificări celulare în capacele fibroase. Mol Cell Biomech 2008;5:37-47.
46. Moulton KS: Angiogeneza în ateroscleroză: Adunarea dovezilor dincolo de speculații. Curr Opin Lipidol 2006;17:548-555.
47. Brogi E, Winkles J, Underwood R și colab.: Modele distincte de exprimare a factorilor de creștere a fibroblastelor și a receptorilor lor în ateromul uman și arterele non-aterosclerotice: Asocierea FGF acidă cu microvasele și macrofagele de placă. J Clin Invest 1993;92:2408-2418.

48. Croce K, Libby P: Impletirea trombozei si a inflamatiei in ateroscleroza. Curr Opin Hematol, 2007;14:55-61.
49. Vaughan DE: PAI-1 și aterotromboza. J Thromb Haemost 2005;3:1879-1883.
50. Mach F, Schoenbeck U, Bonnefoy JY și colab.: Activarea funcțiilor monocite/macrofage legate de complicația ateromului acut prin ligatura CD40. Inducerea cola genazei, stromelizinei și factorului tisular. Circulation 1997;96:396-399.
51. Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S și colab.: Scăderea lipidelor dietetice reduce expresia factorului de țesut în ateromul de iepure. Circulation 1999;100:1215-1222.
52. Aikawa M, Libby P: Scăderea lipidelor reduce potențialul proteolitic și protrombotic în ateromul de iepure. Ann NY Acad Sci 2000;902:140-152.
53. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD și colab.: Profilul expresiei trombocitelor și validarea clinică a proteinei mieloide-14 ca un nou determinant al evenimentelor cardiovasculare. Tiraj 2006;113:2278-2284.
54. Morrow DA, Wang Y, Croce K, și colab: Proteina asociată mieloidului 8/14 și riscul de deces cardiovascular sau infarct miocardic după un sindrom coronarian acut în studiul Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarct (PROVE IT-TIMI 22). Am Heart J 2008;155:49-55.
55. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Imunitatea înnăscută și adaptativă în geneza patogenică a aterosclerozei. Circ Res 2002;91:281-291.
56. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI: *Chlamydia pneumoniae* ca factor de risc emergent în bolile cardiovasculare. JAMA 2002;288:2724-2731.
57. Harats D, George J: Beta2-glicoproteina I și ateroscleroza. Curr Opin Lipidol 2001;12:543-546.
58. Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Inflamația în ateroscleroză: de la fiziopatologie la practică. J Am Coll Cardiol 2009;54:2129-2138.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH și colab: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C reactivă crescută. N Engl J Med 2008;359: 2195-2207.

CAPITOLUL **8**

Sistemul imunitar în sindromul coronarian acut

Kuang-Yuh Chyu și Prediman K. Shah

ROLUL SISTEMULUI IMUN ÎN ATEROGENEZĂ

Ateroscleroza este o boală inflamatorie cronică complexă a peretelui arterial. Mecanismele sale patofiziologice de bază implică disfuncția endotelială, infiltrarea lipoproteinelor aterogene în stratul subendotelial cu retenție și oxidare ulterioară și activarea unui program de gene imunoinflamatorii care are ca rezultat recrutarea, retenția și activarea celulelor imunoinflamatorii. Componentele sistemului imunitar din plăci includ celule imune activate atât ale imunității înnăscute, cât și ale imunității adaptive, citokine care modulează imunitatea, complement și imunoglobuline. [1, 2]

Conform paradigmei clasice, sistemul imunitar este format din imunitate înnăscută și adaptativă. [3] Imunitatea înnăscută este primul răspuns la rănirea și organele ofensive , nu necesită expunerea prealabilă la antigen și lipsește memoria imunologică. Este rapid activat și relativ nespecific. Una dintre componentele importante ale răspunsului imun înnăscut utilizează un număr mic de receptori codificați în linia germinativă, receptorii Toll-like (TLR), recunoscând modele moleculare comune împărtășite de diverși agenți patogeni infecțioși și neinfecțioși (modele moleculare asociate patogenului [PAMP]). Aceste PAMP includ lipopolizaharide (LPS) în bacteriile gram negative și motivul ADN CpG nemetilat și le lipsește memoria imună. Răspunsul imun înnăscut implică celule efectoare, cum ar fi macrofagele, celulele ucigașe naturale, mastocite și anticorpi naturali produși de celulele B-1, care sunt un subset specific de celule B. [4-6] Spre deosebire de imunitatea înnăscută, imunitatea adaptivă implică expunerea la antigen specific și recunoașterea epitopilor foarte specifici, răspunde mai lent și include mecanisme efectoare precum celulele T și B, anticorpi, citotoxicitate mediată de celule dependente de anticorpi, citokine și chemokine. Deși fiecare tip de imunitate are proprietățile sale distinctive, o astfel de distincție este oarecum artificială, deoarece dovezile experimentale emergente indică faptul că imunitatea înnăscută și cea adaptativă sunt strâns legate și ar trebui privită ca un continuum. [7]

Răspunsuri imune

S-a demonstrat că atât răspunsurile imune înnăscute, cât și cele adaptive promovează sau inhibă ateroscleroza în modele experimentale, cu implicații probabil paralele în ateroscleroza umană. [8-11]

Ateropromovarea răspunsului imun

Majoritatea cunoștințelor noastre despre aterogeneză au fost obținute din observațiile din - studiile experimentale pe animale. S-a demonstrat că celulele T CD4+ joacă un rol esențial în aterogeneză. Celulele T CD4+ activate și genele complexului major de histocompatibilitate (MHC)-II sunt prezente din abundență în plăcile aterosclerotice, sugerând rolul lor potențial în aterogeneză. Transferul adoptiv al celulelor T CD4+ naive sau al celulelor T CD4+ de la donatori imunizați cu malondi aldehidă (MDA)-lipoproteine de densitate joasă (LDL) la șoareci cu imunodeficiență hipercolesterolemică are ca rezultat o creștere a aterosclerozei, întărind și mai mult noțiunea că imunitatea celulelor T CD4+ este mediată de imunitatea adaptivă prother. [12, 13] În schimb, rolul celulelor T CD8+ în aterogeneză este în prezent neclar. Celulele T Natural Killer (NK), un subset de celule T care poartă markeri ai celulelor NK, participă, de asemenea, la aterogeneză. Celulele T NK recunosc antigenele lipidice prezentate de molecula de tip CD1d de clasa I. Deficiența moleculei CD1d are ca rezultat o reducere a aterogenezei, în timp ce activarea celulelor T NK prin CD1d de către o - galactosilceramidă agravează ateroscleroza la animalele de experiment. [14-16] Transferul adoptiv al splenocitelor îmbogățite cu celule T NK în șoareci RAG1 (- / -)/LDL (-/-)/LDL (- / -) imunodeficienți, predispuși la ateroscleroză a dus la o aterogeneză crescută în comparație cu receptorii transferați cu splenocite cu deficit de celule T NK. [17]

TLR-urile sunt un grup de receptori de recunoaștere a modelelor care orchestrează un - răspuns imun proinflamator în mod natural. [3]

8

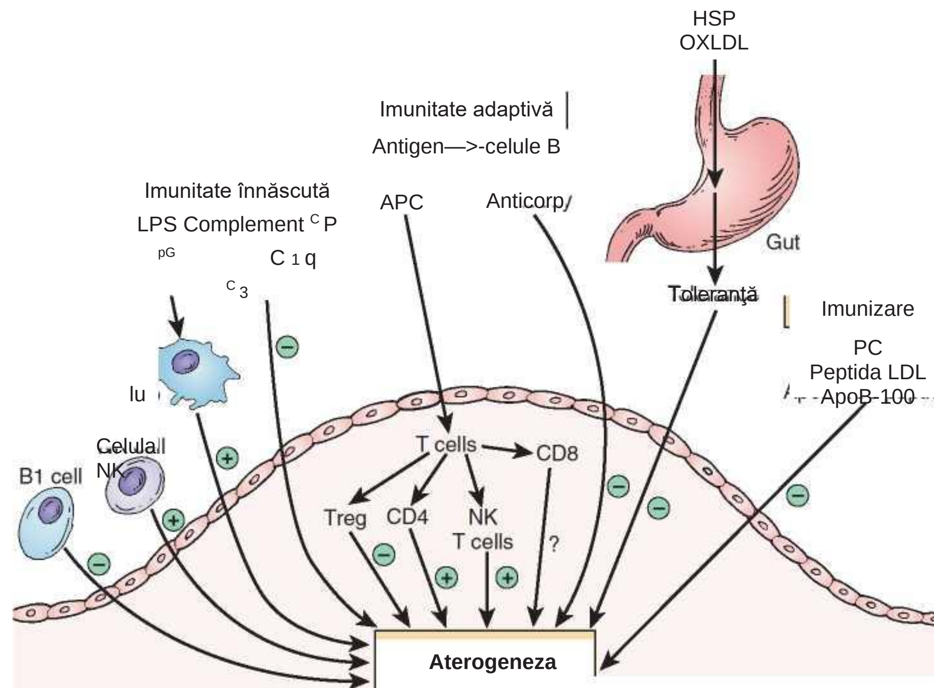


FIGURA 8-1 Diverse componente și strategii imune care modulează aterogeneza. ® , sporire; Q , reducere.

Macrofagele și celulele endoteliale din leziunile aterosclerotice murine și umane exprimă TLR4 și TLR2. [18, 19] Deleția genetică a TLR4 sau a moleculei adaptoare de semnalizare din aval (factor de diferențiere mieloid 88, Myd-88) reduce ateroscleroza, inflamația plăcii și proteinele inflamatorii circulante la șoareci, [20, 21] indicând rolul proaterogenic al căii de semnalizare imună înnăscută mediată de TLR4 și Myd-88.

Celulele NK, o altă componentă cheie a imunității înnăscute, sunt de asemenea prezente în leziunile aterosclerotice. [22] Deficiența - celulelor NK funcționale reduce semnificativ dimensiunea leziunii aterosclerotice la animalele de experiment, implicând în continuare imunitatea înnăscută în efectele proaterogene. [23]

Răspunsul imun ateroprotector

Există dovezi experimentale abundente care susțin că anumite aspecte ale răspunsului imun au efecte ateroprotectoare. S-a demonstrat că splenectomia agravează leziunile aterosclerotice la șoarecii cu apolipoproteina E (apo E) (- / -); transferul adoptiv al celulelor B de la șoarecii donatori la receptorul splenectomizat ameliorează astfel de creșteri ale aterosclerozei. Aceasta stabilește rolul ateroprotector al celulelor B splenice în aterogeneză. [24] Un astfel de rol al celulelor B a fost confirmat de datele care arată că deficiența celulelor B la șoarecii receptorului LDL (LDLR) (- / -) a fost asociată cu un nivel redus de



anticorp LDL antioxidat și o creștere concomitentă a zonei leziunii aterosclerotice aortice. [25] Un subset de celule T CD4+ care exprimă constitutiv CD25 se numește celule T reglatoare (celule Treg). Aceste celule Treg endogene sunt produse în mare parte de timusul normal și nu sunt induse de celulele T naive după expunerea la antigen în periferie. [26] Funcția lor majoră este de a menține în mod activ auto-toleranța imunologică prin blocarea activării celulelor T ca răspuns la un antigen. [27] La animalele experimentale, s-a demonstrat că deficitul de celule Treg crește ateroscleroza, în timp ce promovarea funcției celulelor Treg in vivo atenuează ateroscleroza. [28, 29] S-a observat că numărul de celule Treg și capacitatea lor de a inhiba proliferarea - celulelor T respondente au fost îngreunate semnificativ, respectiv , la pacienții cu sindrom coronarian acut.

Activarea unui răspuns mediat de celulele B-1 înnăscute umorale la un grup principal de fosforilcolină expus în timpul oxidării LDL s-a dovedit că reduce ateroscleroza în modelele experimentale [30-32] demonstrând în continuare aspectele ateroprotective ale sistemului imunitar. O serie de studii experimentale a arătat, de asemenea, că imunizarea cu diverși antigeni înrudiți cu LDL (de exemplu, LDL modificată cu MDA, LDL oxidat cu cupru și epitopi peptidici înrudiți cu apo B) reduce în mod constant ateroscleroza la iepuri și șoareci. [8]

Luate împreună, este evident că o componentă imună individuală ar putea fi aterogenă sau ateroprotectivă (Casa 8-1 și Fig. 8-1). Procesul aterogen general este probabil rezultatul unei interacțiuni complexe și al echilibrului dintre aceste componente individuale și alți factori de risc aterogeni, cum ar fi hiperlipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, vârsta și fumatul de țigară. Deși informațiile despre rolul componentelor imune individuale în aterogeneză sunt în creștere, rolul lor fiziopatologic exact în sindromul coronarian acut rămâne de definit pe deplin.

CASETA 8-1 Efectul diferitelor componente imune asupra aterogenezei

Componentele imune care promovează aterogeneza
celule T CD4
celulele T NK
celule NK
Receptor de tip toll 4
Myd-88

Componentele imune care reduc aterogeneza
Splină
celulele B
Complementul 3
Celule T CD4+/CD25+ (celule T reglatoare)

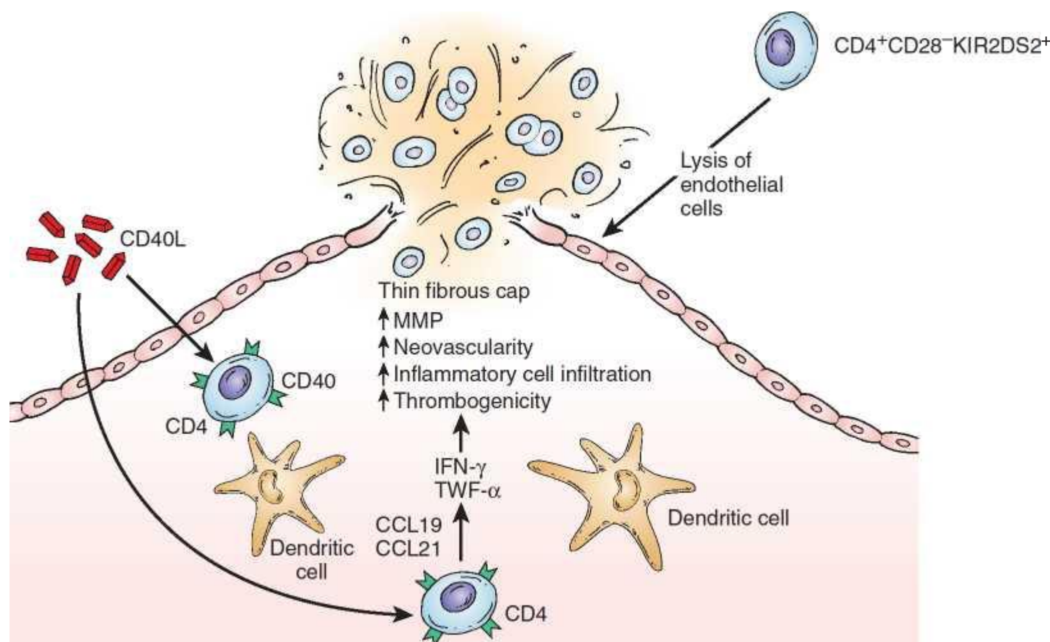


FIGURE 8-2 Activated immune components and their roles during acute coronary syndrome.

Dovezi ale activării sistemului imunitar în timpul sindromului coronarian acut

Semnul distinctiv al sindromului coronarian acut este perturbarea unei plăci aterosclerotice instabile care duce la tromboză suprapusă pe placă care duce la obstrucția luminală coronariană critică (Fig. 8-2). [33] Plăcile vulnerabile predispuse la rupere conțin un nucleu lipidic mare cu un capac fibros subțire, metaloproteinaze care degradează matricea (MMP) crescute, neovascularitate crescută și infiltrație de celule inflamatorii localizate în regiunile umerilor plăcilor din capacul fibros subțire epuizat de colagen și în adventice. [34] Epuizarea colagenului din capacul fibros, o condiție prealabilă pentru distrugerea plăcii, poate rezulta din degradarea excesivă a colagenului mediată de MMP și/sau epuizarea celulelor musculare netede care sintetizează colagenul. Deși declanșatorul exact al rupturii plăcii nu este cunoscut, numeroase observații au demonstrat că există componente imunitare activate în - plăcile instabile. Celulele T, în principal celulele T CD4+ și citokinele înrudite, cum ar fi interferon -y (IFN -y) și factorul de necroză tumorală -a (TNF -a) sunt prezente mai abundent în plăcile instabile în comparație cu plăcile stabile. [35] Astfel de plăci inflamate conțin o cantitate mai mare de celule dendritice activate pentru a produce chemokine de recrutare a celulelor T (CCL19 și CCL21) și aceste celule dendritice se colocalizǎ cu celulele T activate.

Aceste observații sugerează că există un micromediu limfoid în plăcile inflamate, permițând prezentarea antigenului de către celulele dendritice activate la celulele T, cu activarea ulterioară a celulelor T și secreția de citokine inflamatorii. Aceste răspunsuri pot duce la inhibarea funcției și supraviețuirea celulelor musculare netede, precum și la activarea celulelor inflamatorii (macrofage), conducând la instabilitatea plăcii . De asemenea, pacienții cu sindrom coronarian acut, în comparație cu pacienții cu angină stabilă sau martori sănătoși, au o proporție mai mare dintr-un subset specific de celule T CD4+ care sunt capabile să inducă apoptoza dependentă de contact celular a celulelor musculare netede vasculare, contribuind în continuare la instabilitatea plăcii. [36]

La pacienții cu angină instabilă, există, de asemenea, o alterare a profilului funcțional al celulelor T CD4+ circulante, cu o tendință spre producția de IFN -y . [37] Această părtinire duce la translocarea nucleară a complexelor STAT-1 și la suprareglarea genelor inductibile cu IFN-y *CD64* și *IP-10* în monocite circulante izolate de la pacienții cu angină instabilă, indicând activarea monocitelor de către IFN- y . [38] Aceste celule T CD4+ modificate funcțional nu au molecula costimulatoare CD28, dar au imunoreceptori nou dobândiți, inclusiv receptorii ucigași de tip imunoglobulinei KIR2DS2, NKG2D și CX $_3$CR1. La pacienții cu sindrom coronarian acut, astfel de celule T CD4+/CD28 - KIR2DS2+ pot liza celulele endoteliale fără recunoașterea antigenului. [39, 40] Cantitativ, pacienții cu angină instabilă au o frecvență mai mare a celulelor T periferice CD4+/CD28 în comparație cu pacienții cu angină stabilă. Aceste celule T au prezentat expansiune clonală și secvențe comune ale receptorilor de celule T în clone de la diferiți pacienți, sugerând stimularea de către un antigen comun. O astfel de populație de celule T monoclonale poate fi detectată și la persoana vinovată, dar nu și în leziunea nevinovată a unui pacient cu infarctul miocardic fatal , sugerând implicarea celulelor T monoclonale în ruptura plăcii. [41]

Ligandul CD40 (CD40L) este o altă proteină exprimată pe celulele T CD4 activate și pe trombocite. Mediază multe funcții efectoare importante ale celulelor T helper [3] și conduce răspunsuri inflamatorii din interacțiunea trombocite-endoteliu. Nivelul circulant al formei solubile de CD40L (sCD40L) este crescut la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), [42, 43] și niveluri mai mari de sCD40L la pacienții cu SCA prezic un rezultat mai rău. [44, 45] În plus, s-a demonstrat că diferite statine scad nivelul sCD40L, [46-48] cu o reducere asociată a evenimentelor cardiovasculare adverse viitoare, sprijinind în continuare rolul sCD40L în sindromul coronarian acut.

ROL POTENȚIAL AL IMUNOMODULARE ÎN TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI

Există un număr considerabil de dovezi care sugerează un rol modulator al sistemului imunitar în roza ateroscleі experimentală și, posibil, de asemenea, în sindroamele clinice de aterotromboză. Aceste date sugerează că terapiile imunomodulatoare

poate avea un potențial rol terapeutic în managementul aterotrombozei. Statinele au fost utilizate cu succes pentru a reduce evenimentele cardiovasculare aterosclerotice. Mecanismul principal responsabil pentru un astfel de beneficiu clinic a fost atribuit efectului său de scădere a lipidelor. Cu toate acestea, în ultimul deceniu, dovezile experimentale au sugerat că statinele pot avea și efecte imunomodulatoare. S-a demonstrat că statinele scad inducerea expresiei MHC-II de către IFN- γ și activarea ulterioară a celulelor T de către celulele endoteliale umane și monocite-macrofage. O astfel de reprimare a expresiei MHC-II este specifică numai pentru forma inductibilă a MHC-II, dar nu și pentru expresia constitutivă a MHC-II pe celulele profesionale prezentatoare de antigen, cum ar fi celulele B și celulele dendritice. [49, 50] S-a demonstrat, de asemenea, că terapia cu statine reduce activitatea fagocitară și expresia CD40, CD83, CD86 și antigenul leucocitar uman (HLA)-DR pe celulele dendritice derivate din monocite nestimulate și stimulate cu LPS și capacitatea lor
8 de a stimula proliferarea celulelor T. [51] La pacienții cu sindrom coronar acut , [sa] demonstrat că tratamentul cu statine reduce frecvența limfocitelor T CD4+/ CD28-52 (vezi mai devreme pentru semnificația CD4+/CD28 - celule T nule). Într-un alt studiu, s-a demonstrat că tratamentul cu rosuvastatină scade nivelurile circulante de IFN- γ , interleukină-6 (IL-6) și TNF -a și producția intracelulară de IFN -γ în celulele T la pacienții cu sindrom coronarian acut. [53, 54] Deși aceste proprietăți imunomodulatoare ale statinelor pot explica parțial beneficiul clinic observat la pacienții cu transplant și la pacienții cu boală autoimună, rolul lor de efecte imunomodulatoare independent de scăderea lipidelor în prevenirea de rutină a aterotrombozei rămâne neclar. [55, 56]

Multe alte terapii imunomodulatoare sunt în teste preclinice, dar cele mai multe dintre ele vizează reducerea aterosclerozei și nu în mod specific sindromului coronarian acut. O strategie interesantă este utilizarea imunizării active sau pasive pentru a reduce aterogeneza. Pentru o strategie de imunizare activă, LDL (forma nativă sau oxidată), omogenatul plăcii aterosclerotice și peptidele înrudite cu apo B-100 au fost toate utilizate ca imunogeni în acest scop în diferite modele animale experimentale. [57] Deși în aceste studii a fost observată o reducere a aterosclerozei pentru creștere, mecanismele exacte care stau la baza nu sunt clare. Imunizarea pasivă folosind un preparat de imunoglobulină G (IgG) a fost de asemenea eficientă în reducerea aterosclerozei experimental; se credea că efectul este mediat prin mecanisme precum blocarea receptorului Fc, neutralizarea autoanticorpilor sau inactivarea activităților celulelor T sau B. [58, 59]

Inducerea toleranței este o altă strategie imunomodulatorie care a fost urmărită în mod activ experimental pentru a reduce ateroscleroza. Toleranța poate fi obținută prin epuizarea clonală a celulelor T sau inducerea celulelor T CD4+/CD25+. Proteina de șoc termic, Ș $_2$ - glicoproteina I și LDL oxidată sunt autoantigeni care au fost implicați în aterogeneză. Șoarecii hipercolesterolemici cărora li s-au administrat pe cale orală aceste antigene au dezvoltat mai puțină ateroscleroză și au redus inflamația plăcii. [60-63] Cu toate acestea, aplicarea cu succes a uneia sau mai multor dintre aceste strategii așteaptă investigații preclinice și clinice suplimentare.

CONCLUZII

Dovezile experimentale acumulate până acum indică clar că sistemul imunitar, împreună cu hiperlipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, vârsta și fumatul de țigară, joacă un rol vital în aterogeneză și este activ în sindromul coronar acut. Deși majoritatea dovezilor provin din studii preclinice, acestea oferă încă multe perspective valoroase pentru - înțelegerea mecanismelor potențiale responsabile pentru scleroza ateroscleroză și sindromul coronarian acut. Sperăm că una sau mai multe dintre strategiile de imunomodulare în prezent aflate sub investigație (Caseta 8-2) vor găsi o eventuală aplicabilitate pentru managementul aterotrombozei în cadrul clinic.

CASETA 8-2 Strategii imunomodulatoare pentru reducerea aterosclerozei

Imunizare activă folosind acești imunogeni

LDL nativ
Peptide LDL oxidate (ox-LDL) înrudite cu ApoB-100
Pneumococ

Imunizare pasivă folosind aceste preparate de anticorpi
Prepararea IgG umană
IgG2b monoclonal de șoarece împotriva cardiolipinei, LDL nativ, ox-LDL
IgG1 uman recombinant împotriva peptidei apo B-100

Inducerea toleranței
HSP65
Ox-LDL
P2 - glicoproteina I

*** Momentan în curs de anchetă.**

REFERINȚE

1. Ross R: Ateroscleroza — o boală inflamatorie. N Engl J Med 1999;340:115-126.
2. Hansson GK: Mecanismele imune în ateroscleroză. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1876-1890.
3. Abbas AK, Lichtman AH: Imunologie celulară și moleculară, ed. a 5-a. Philadelphia, WB Saunders, 2003.
4. Duan B, Morel L: Rolul celulelor B-1a în autoimunitate. Autoimmun Rev 2006; 5:403-408.
5. Wortis HH, Berland R: Comentariu de vârf: Originile celulelor B-1. J Immunol 2001;166:2163-2166.
6. Berland R, Wortis HH: Originile și funcțiile celulelor B-1 cu note despre rolul CD5. Annu Rev Immunol 2003;20:253-300.
7. Borghesi L, Milcarek C: Imunitatea înnăscută versus adaptativă: O paradigmă trecută de apogeul? Cancer Res 2007;67:3989-3993.
8. Shah PK, Chyu KY, Fredrikson GN, Nilsson J: Imunomodularea aterosclerozei cu un vaccin. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:639-646.
9. Hansson GK, Berna GP: Ateroscleroza și sistemul imunitar. Acta Paediatr Suppl 2004;93:63-69.
10. Hansson GK, Libby P: Răspunsul imun în ateroscleroză: o sabie cu două tăișuri. Nat Rev Immunol 2006;6:508-519.
11. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK: Imunomodularea aterosclerozei: Implicații pentru dezvoltarea vaccinului. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:18-28.
12. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK: Transferul celulelor T CD4(+) agravează ateroscleroza la șoarecii knockout cu apolipoproteina E imunodeficienți. Tiraj 2000;102:2919-2922.
13. Zhou X, Robertson AK, Hjerpe C, Hansson GK: Transferul adoptiv al celulelor T CD4+ reactive la lipoproteinele de densitate joasă modificate agravează ateroscleroza. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:864-870.
14. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R și colab: Activarea dependentă de CD1d a celulelor NKT agravează - ateroscleroza. J Exp Med 2004;199:417-422.
15. Major AS, Wilson MT, McCaleb JL și colab: Diferențele cantitative și calitative în celulele NKT proaterogene la șoarecii cu deficit de apolipoprotein E. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:2351-2357.
16. Nakai Y, Iwabuchi K, Fujii S și colab.: Celulele T ucigașe naturale accelerează aterogeneza la șoareci. Blood 2004;104:2051-2059.
17. Vanderlaan PA, Reardon CA, Sagiv Y și colab.: Caracterizarea răspunsului celulelor T natural killer într-un model de transfer adoptiv al aterosclerozei. Am J Pathol 2007; 170:1100-1107.
18. Xu XH, Shah PK, Faure E și colab: Toll-like receptor-4 este exprimat de macrofage în plăcile aterosclerotice bogate în lipide murine și umane și suprareglat de LDL oxidat. Tiraj 2001;104:3103-3108.
19. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan ZQ: Exprimarea receptorilor de tip toll în leziunile aterosclerotice umane: o cale posibilă pentru activarea plăcii. Tiraj 2002;105:1158-1161.
20. Michelsen KS, Wong MH, Shah PK și colab.: Lipsa receptorului toll-like 4 sau a factorului de diferențiere mieloid 88 reduce ateroscleroza și modifică fenotipul plăcii la șoarecii cu deficit de apolipoproteină E. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:10679-106.
21. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ și colab.: Ateroscleroza redusă la șoarecii MyD88-null leagă nivelurile crescute de colesterol seric cu activarea căilor de semnalizare a imunității înnăscute. Nat Med 2004;10:416-421.
22. Curtiss LK, Kubo N, Schiller NK, Boisvert WA: Participarea imunității înnăscute și dobândite în ateroscleroză. Immunol Res 2000;21:167-176.
23. Whitman SC, Rateri DL, Szilvassy SJ și colab.: Epuizarea funcției celulelor ucigașe naturale scade ateroscleroza la șoarecii cu receptori de lipoproteine cu densitate scăzută. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1049-1054.

24. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK: Imunitate protectoare împotriva sclerozei aterosclerozei purtate de celulele B ale șoarecilor hipercolesterolemici. J Clin Invest 2002; 109:745-753.
25. Major AS, Fazio S, Linton MF: Deficiența de limfocite B crește ateroscleroza la șoarecii cu receptor LDL nul. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1892-1898.
26. Sakaguchi S: Celulele T reglatoare CD25+CD4+ care apar în mod natural Foxp3 în toleranță imunologică față de sine și non-sine. Nat Immunol 2005;6:345-352.
27. Mor A, Luboshits G, Planer D și colab.: Statutul alterat al celulelor T reglatoare CD4(+) CD25(+) la pacienții cu sindroame coronariene acute. Eur Heart J 2006;27:2530-2537.
28. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S și colab.: Celulele T reglatoare naturale controlează dezvoltarea aterosclerozei la șoareci. Nat Med 2006;12:178-180.
29. Mallat Z, it-Oufella H, Tedgui A: Imunitatea reglatoare a celulelor T în ateroscleroză. Trends Cardiovasc Med 2007;17:113-118.
30. Binder CJ, Horkko S, Dewan A și colab.: Vaccinarea pneumococică reduce formarea leziunilor aterosclerotice: mimica moleculară între *Streptococcus pneumoniae* și LDL oxidat. Nat Med 2003;9:736-743.
31. Faria-neto JR, Chyu KY, Li XJ și colab.: Imunizarea pasivă cu anticorpi IgM monoclonali împotriva fosforilcolinei reduce ateroscleroza accelerată a grefei venoase la șoarecii cu apolipoproteina E-null. Atherosclerosis 2006;189:83-90.
32. Caligiuri G, Khallou-Laschet J, Vandaele M, et al: Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2007;50:540-546.
33. Shah PK: Mecanismele moleculare ale instabilității plăcii. Curr Opin Lipidol 2007;18:492-499.
34. Shah PK: Mecanisme de vulnerabilitate și ruptură a plăcii. J Am Coll Cardiol 2003;41:15S-22S.
35. Erbel C, Sato K, Meyer FB și colab: Profilul funcțional al celulelor dendritice activate în placa aterosclerotică instabilă. Basic Res Cardiol 2007;102:123-132.
36. Pryshchep S, Sato K, Goronzy JJ, Weyand CM: recunoașterea celulelor T și uciderea celulelor musculare netede vasculare în sindromul coronarian acut. Circ Res 2006;98:1168-1176.
37. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL și colab: Perturbarea repertoriului celulelor T la pacienții cu angină instabilă. Circulation 1999;100:2135-2139.
38. Liuzzo G, Vallejo AN, Kopecky SL și colab.: Amprenta moleculară a semnalizării interferon-gamma în angina instabilă. Tiraj 2001;103:1509-1514.
39. Nakajima T, Goek O, Zhang X și colab: Expresia de novo a receptorilor asemănătoare imunoglobulinei ucigașe și a proteinelor de semnalizare reglează funcția citotoxică a celulelor T CD4 în sindroamele coronariene acute. Circ Res 2003;93:106-113.
40. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ și colab: liza celulelor endoteliale mediată de celule T în sindroamele coronariene acute. Tiraj 2002;105:570-575.
41. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H și colab.: Proliferarea celulelor T monoclonale și instabilitatea plăcii în sindroamele coronariene acute. Tiraj 2000;101:2883-2888.
42. Aukrust P, Muller F, Ueland T și colab: Niveluri îmbunătățite de ligand CD40 solubil și legat de membrană la pacienții cu angină instabilă. Posibilă reflectare a implicării limfocitelor T și trombocitelor în patogeneza sindroamelor coronariene acute. Circulation 1999;100:614-620.
43. Brueckmann M, Bertsch T, Lang S și colab.: Cursul temporal al markerilor sistemici ai inflamației la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute. Clin Chem Lab Med 2004;42:1132-1139.
44. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW și colab.: Ligand CD40 solubil în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2003;348:1104-1111.
45. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG și colab.: Efectul atorvastatinului asupra riscului de evenimente cardiovasculare recurente **după** un sindrom coronarian acut asociat cu ligand CD40 cu solubilitate ridicată în studiul MIRACL (Reducerea ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului). Circulation 2004;110:386-391.
46. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, și colab: crește lipoproteinele de densitate scăzută oxidată și inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A reductazei limitează expresia CD40 și CD40L în celulele vasculare umane. Tiraj 2002;106:2888-2893.
47. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L și colab.: Tratamentul pe termen scurt cu atorvastatina reduce generarea de ligand CD40 trombocitar și generarea de trombină la pacienții hipercolesterolemici. Circulație 2005;111:412-419.
48. Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R și colab: Efectele tratamentului cu statine convenționale și agresive asupra markerilor funcției endoteliale și ai inflamației. Clin Cardiol 2004;27:199-203.
49. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F: Statinele ca tip nou recunoscut de modulator imuno- I . Nat Med 2000;6:1399-1402.
50. Mach F: Statine ca agenți imunomodulatori. Tiraj 2004;109:II15-II17.
51. Yilmaz A, Reiss C, Weng A și colab.: Efecte diferențiale ale statinelor asupra funcțiilor relevante ale celulelor dendritice umane derivate din monocite. J Leukoc Biol 2006;79:529-538.
52. Brugaletta S, Biasucci LM, Pinnelli M, et al: Novel anti-inflamator effect of statins: 8 Reduce of CD4+CD28 null T limfocyte frequency la pacientii cu angina instabila. Heart 2006;92:249-250.
53. Link A, Ayadhi T, Bohm M, Nickenig G: Imunomodularea rapidă prin rosuvastatină la pacienții cu sindrom coronarian acut. Eur Heart J 2006;27:2945-2955.
54. Shimada K, Park JK, Daida H: T helper 1/T helper 2 echilibru și inhibitori de HMG-CoA reductază în sindromul coronarian acut: Statinele ca agenți imunomodulatori? Eur Heart J 2006;27:2916-2918.
55. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H și colab.: Efectul pravastatinei asupra rezultatelor după transplantul cardiac. N Engl J Med 1995;333:621-627.
56. Gurevich VS, Shovman O, Slutzky L și colab.: Statine și boli autoimune. Autoim- mun Rev 2005;4:123-129.
57. Chyu KY, Nilsson J, Shah PK: Imunizare activă și pasivă pentru ateroscleroză. Curr Opin Mol Ther 2007;9:176-182.
58. Nicoletti A, Kaveri S, Caligiuri G și colab: Tratamentul cu imunoglobulină reduce roza aterosclei la șoarecii knockout apo E. J Clin Invest 1998;102:910-918.
59. Sapir T, Shoenfeld Y: Înfruntând enigma efectelor imunomodulatoare ale imunoglobulinei intravenoase. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:185-199.
60. Maron R, Sukhova G, Faria AM și colab: Administrarea mucoasei a proteinei-65 de șoc termic scade ateroscleroza și inflamația în arcul aortic al șoarecilor cu deficiență de receptori de lipoproteine cu densitate joasă. Tiraj 2002;106:1708-1715.
61. Harats D, Yacov N, Gilburd B și colab.: Toleranța orală cu proteina șoc termic 65 atenuează - leziunile aterosclerotice induse de micobacterium tuberculosis și conduse de dieta bogată în grăsimi. J Am Coll Cardiol 2002;40:1333-1338.
62. George J, Yacov N, Breitbart E, și colab.: Suprimarea aterosclerozei precoce la șoarecii cu deficit de receptor LDL prin toleranță orală cu beta 2-glicoproteină I. Cardiovasc Res 2004;62:603-609.
63. van Puijvelde GH, Hauer AD, de Vos P, et al: Inducerea toleranței orale la lipoproteina oxidată cu densitate joasă ameliorează ateroscleroza. Tiraj 2006;114:1968-1976.

CAPITOLUL 9

Myocardial Cell Death and Regeneration

Olivier Blanc-Brude

Inima mamiferelor mature poate fi reprezentată ca un organ de pompare a sângelui cu patru camere, format din cardiomiocite contractile și celule stromale de susținere, înconjurate de țesut conjunctiv fibros. După o perioadă de proliferare intensă a cardiomiocitelor și creștere a inimii în embrion, expansiunea și turnover-ul celular devin nedetectabile în faza postnatală. În mod tradițional, se credea că inima matură conține doar un număr discret de celule repaus (1 până la 2 x 10^{10} celule/inimă [medie]), cu potențial de regenerare redus. [1] Inima menține o frecvență cardiacă medie de 70 de bătăi/min pe toată durata de viață a unui individ. Non- cardiomiocitele reprezintă 75% din numărul total de celule din inimă și doar 25% din volumul total al celulelor. Raportul dintre numărul de capilare care furnizează oxigen și nutrienți per cardiomiocit este de 1: 1. Într-o situație de turnover celular lentă și potențial de regenerare redus, moartea celulară dereglată sau accelerată sub un stres patofiziologic poate duce rapid la epuizarea celulelor, pierderea funcției și insuficiență cardiacă.

Deși populația generală de cardiomiocite scade odată cu înaintarea în vârstă, cardiomiocitele proliferante au fost recunoscute în inimile adulte normale. [2, 3] Semnificația lor biologică exactă rămâne incertă. Dovezile sugerează că cardiomiocitele s-ar putea să nu fie celule diferențiate terminale repaus, ci celule care răspund la conceptele moderne de biologie celulară de proliferare , moarte și schimbare de afaceri continuă până la vârsta adultă. [4]

TIPURI DE MOARTE CELULARE

Necroza si apoptoza

Infarctul miocardic provoacă moartea cardiomiocitelor prin ischemie care rezultă dintr-un dezechilibru între cererea și oferta miocardică de oxigen și nutrienți. Necroza, oncoza și apoptoza sunt mecanisme alternative de deces. Strict vorbind, termenul *de necroză* cuprinde majoritatea modificărilor terminale care apar în moartea celulelor, iar oncoza este definită de umflarea celulelor și carioliza. Acest tip de moarte nu este guvernat de reglarea genetică, ci este consecința insultelor biochimice și a constrângerilor mecanice care distrug structurile celulare esențiale, în principal din cauza eșecului pompelor ionice membranare, ducând la umflarea și ruptura celulelor, inflamație și repararea țesuturilor. [5] Inflamația exudativă urmează atunci când celulele moarte eliberează conținut toxic în țesuturi înainte de a fi ingerate de fagocite. [6] Pe de altă parte, apoptoza este caracterizată prin contracție celulară și contracție celulară și cariorexie. Acest tip de moarte este programat genetic și strâns reglementat de o serie de căi de semnalizare biochimică extra și intracelulară. Celulele apoptotice sunt pur și simplu eliminate, fără un context inflamator și fără a compromite supraviețuirea celulelor învecinate. Există un interes puternic în a determina dacă moartea proeminentă a celulelor cardiace observată după infarctul miocardic (IM) are loc prin reacții apoptotice reglate sau necroză nediscriminată. Primul este considerat a fi un mecanism important; acesta din urmă este o cheie pentru dezvoltarea MI și impactul acestuia asupra remodelării și funcției cardiace ulterioare.

Autofagie

Mecanismele de degradare a mitocondriilor, a altor organe citoplasmatice și a proteinelor în vrac sunt sub control genetic strict, denumit autofagie sau macroautofagie. Autofagia se caracterizează prin formarea de vacuole cu membrană dublă, cunoscute sub numele de autofagozomi, care se îmbină cu lizozomii pentru a le degrada conținutul. Marcarea cu peptida ubiquitină direcționează acești constituenți celulari către autofagozomi. [7] Procesul este controlat de gene specifice, cum ar fi familia de gene ATG și beclin-1, care controlează asamblarea și funcția autofagozomilor. [8] Autofagia moderată și controlată asigură funcționarea și reciclarea corespunzătoare a organelor celulare, [9] și promovează supraviețuirea crescută a cardiomiocitelor. [10] Reglarea autofagiei prin supraexprimarea beclin-1 poate fi cardioprotectoare împotriva leziunilor de ischemie/reperfuzie (I/R). [11] Pe de altă parte, cel

dereglarea autofagiei produce ubiquitinare excesivă a proteinelor intracelulare sau activitate proteolitică lizozomală insuficientă sau inadecvată. Aceasta duce la absența autofagozomilor și la acumularea de proteine ubiquitinate în interiorul celulei sau la distrugerea excesivă a organelor esențiale ; ambele situații provoacă leziuni celulare ireversibile și moarte. Autofagia cardiomiocitelor este activată în ischemia cardiacă și îmbunătățită în continuare prin reperfuzie. [12] Autofagozomii se găsesc în celulele apoptotice și necrotice ale inimii ischemice cronice, [13] și sunt văzute ca declanșatori presupuși pentru moartea programată a cardiomiocitelor. [8]

Regenerare cardiacă

Din populația totală de cardiomiocite, 0,0014% se află în stare mitotică în inimile adulte aflate în repaus, 0,015% în inimile care suferă de remodelare și până la 0,08% în zonele proliferative din jurul zonelor de infarcte recente. [2,3,15] Într-un model de turnover mare a celulelor cardiace la șoarecii transgenici care exprimă proteină fluorescentă verde, până la 18,5% din celulele adiacente zonei de infarct și 7,5% din celulele distale au fost mitotice în primele 3 luni după ocluzia coronariană. [14] Astfel, I/R pare a fi asociat cu o oarecare reînnoire celulară spontană; natura exactă a acestor celule în proliferare este însă incertă și pot fi celule inflamatorii invazive, cardiomiocite sau celule stromale.

Cardiomiocitele hipoxice activează factorii de transcripție inducibili de hipoxie (HIF) care simt epuizarea oxigenului și reglează expresia de urgență a genelor antiapoptotice. [15] Cardiac HIF-1a și HIF-2a se colocalizează puternic cu markerii proliferării cardiomiocitelor [16] ; Șoarecii transgenici heterozigoți cu deficit parțial de HIF-1 a nu răspund totuși la precondiționarea ischemică. Prin urmare, cardiomiocitul HIF-1 a este un element cheie pentru supraviețuirea celulară în timpul ischemiei, fără a proteja neapărat complet funcția cardiacă.

S-a demonstrat pentru prima dată în 2003 că cardiomiocitele pot proveni din populații de celule progenitoare rezidente cuibărite în zone specifice ale inimii adulte, cunoscute sub numele de nișe. [17-19] Se crede acum că aceste celule posedă o capacitate proliferativă semnificativă de a media turnover-ul cardiomiocitelor. [20-22] Prin contrast, transplantul de măduvă osoasă și alte studii experimentale au arătat că relativ puține celule progenitoare au potențialul de a se muta din organele distale pentru a repopula inimile rănite sau transplantate. [23 , 24] Astfel, proliferarea cardiacă poate consta în principal dintr-o expansiune a celulelor progenitoare de cardiomiocite rezidente. Oricare ar fi sursele și numărul lor, ele sunt fie insuficiente, fie nepotrivite ca număr pentru a asigura turnover-ul spontan al miocitelor cardio și pentru a compensa evenimentele ulterioare de inflamație, apoptoză, reparare a țesuturilor și îndepărtare care au ca rezultat o cicatrice inertă în locul țesutului contractil.

Moartea cardiacă și obiectivele clinice

Principalii factori actuali ai tratamentului IM sunt deschiderea arterei și restabilirea fluxului sanguin pentru a preveni moartea celulelor cardiace, a minimiza dimensiunea infarctului și a menține funcția cardiacă. Aceste măsuri sunt adesea ineficiente sau insuficiente, alimentând un interes puternic pentru terapiile celulare noi. Deoarece capacitatea de proliferare intrinsecă a cardiomiocitelor adulte mature nu permite o regenerare suficientă sau în timp util, sunt testate opțiuni alternative, cum ar fi creșterea supraviețuirii cardiomiocitelor și/sau refacerea celulelor contractile din leziune. Abordările citoprotectoare preconizate sunt accelerarea în continuare a terapiei de reperfuzie, blocarea farmacologică a morții celulare și reintroducerea artificială a celulelor. Adăugarea terapiei antiapoptotice farmacologice bazată pe cunoașterea momentului, distribuției spațiale și rezoluției reacțiilor apoptotice ar putea ajuta la optimizarea beneficiilor terapeutice.

MOARTE CARDIOMIOCITĂ ÎN INIMA ISCHEMICĂ ȘI REPERFUSĂ Ischemia și moartea cardiacă

Moartea celulelor cardiace apare rapid în IM ca răspuns la o serie de stimuli, care includ hipoxemie și epuizare de energie în absența rezervei aerobe, reoxigenare, acidoză, stres oxidativ și stimulare cu citokine. Programul evenimentelor care duc la deces a fost descris la pacienți și pe modele animale. [25-29] Funcțiile diastolice și sistolice apar în decurs de 30 până la 45 de secunde de la privarea de flux, urmate de modificări electrocardiografice; necroza detectată prin perturbarea sarcolemului apare în decurs de 30 până la 40 de minute, iar moartea celulară progresează ulterior exponențial, într-un proces descris inițial de Reimer și Jennings [29a.] ca „fenomenul frontului de undă al morții miocardice". În absența reperfuziei sau a fluxului colateral semnificativ, necroza implică aproape toată zona cu risc după 6 ore de ocluzie și ischemie severă (Fig. 9-1).

Moartea cardiomiocitelor: oncoză și apoptoză

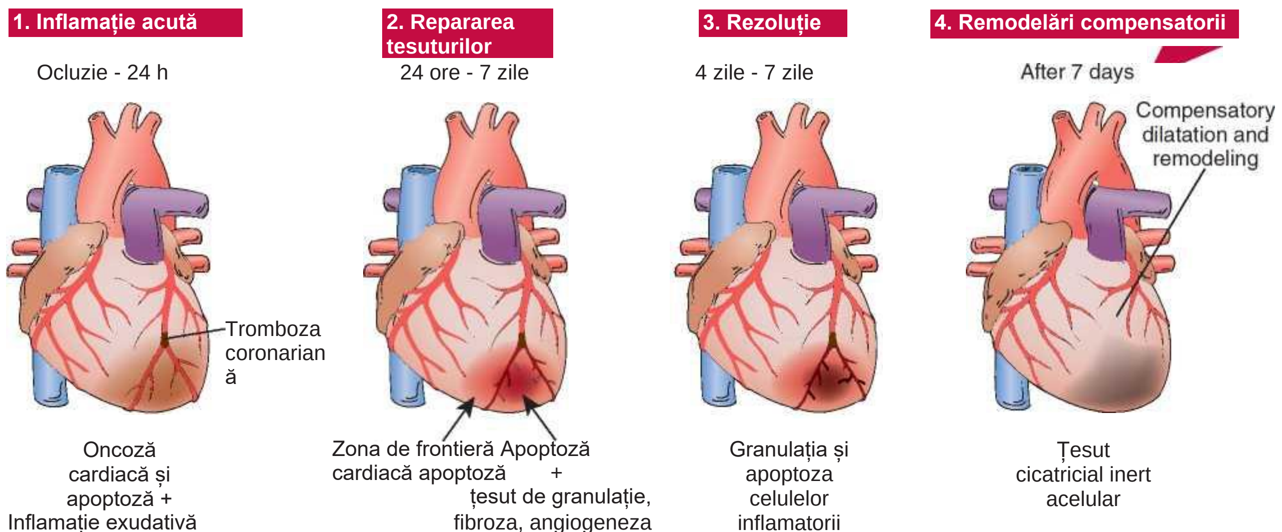


Oncoza este o formă de moarte celulară definită inițial pe baze histopatologice și relevantă pentru cardiomiocite. Acesta poate fi - activat în trei moduri diferite: (1) deteriorarea membranelor celulare, rezultând o pierdere a permeabilității selective, care contribuie la complexul de atac membranar (MAC) al căii complementului; (2) degradarea fosfolipidelor membranare prin activitatea fosfolipazei dereglată sau peroxidarea de către speciile de oxigen radical (ROS); și (3) întreruperea mașinării lanțului respirator în mitocondrii și o scădere a fosforilării oxidative și a generării de adenozin trifosfat (ATP). [1 , 30] Aceste evenimente declanșează creșteri bruște ale concentrației intracelulare de Ca^{2+} , urmate de un aflux necontrolat de apă și ioni extracelulari, umflare treptată a celulelor și ruptură. [31]

Apoptoza este identificată printr-o serie de modificări unice , inclusiv condensarea cromatinei și vârsta de contracție nucleară, fragmentarea ADN-ului de către nucleaze endogene, modificări minore ale organitelor citoplasmatice, bule ale membranei plasmatice și corpuri apoptotice. [32] În stare normală, celulele apoptotice nu depășesc 0,002% din populația totală de cardiomiocite ; după IM, este de până la 0,08% până la 0,25% în zona infarctului timp de săptămâni. [26,28,33,34] Cu metoda deoxinucleo tidyl transferaza terminala dUTP de etichetare a nick-end (TUNEL) și fragmentarea internucleozomală prin electroforeză pe gel de agaroză (fragmente de 200 de perechi de baze), apoptoza este detectată în principal în zona de frontieră a infarctelor identificate histologic. Alții au susținut că apoptoza este forma majoră de moarte a cardiomiocitelor, atingând un vârf încă de la 4 până la 5 ore după ischemie, oncoza reprezentând doar 1 din 30 de celule moarte în acest stadiu. [27] Cu toate acestea, unele cardiomiocite necrotice prezintă fragmentare ADN-ului nu prezintă caracteristici suplimentare de apoptoză, [35] sugerând că identificarea adevărată a apoptozei în MI ar putea necesita nu una, ci o combinație de caracteristici. Unele cardiomiocite asociate cu etichetarea nick-end ADN-ului pot reflecta de fapt o stare de reparare a ADN-ului, [36 , 37.] sau apoptoza în celulele stromale. Importanța relativă a apoptozei față de oncoză în IM rămâne necunoscută. [38-40]

Apoptoza zonei de frontieră

Inflamația declanșează proliferarea intensă a miofibroblastelor și angiogeneza în zona infarctului, ceea ce are ca rezultat un țesut de granulație vascularizat relativ bogat în celule în decurs de 4 până la 6 zile după infarct. În timpul acestei faze de reparare a țesuturilor, celulele cardiace încă suferă apoptoză la marginea



9

FIGURA 9-1 Moartea celulară în infarctul miocardic acut. Infarctul miocardic declanșează un răspuns de vindecare care progresează prin diferite etape. **1,** Ocluzia coronariană induce ischemia miocardică care se dezvoltă rapid în moartea cardiomiocitelor prin căi oncotice și apoptotice. Moartea celulară declanșează o explozie de inflamație exudativă acută, cu invazie de neutrofile și monocite. **2,** Inflamația acută se dezvoltă într-un proces complex reglementat care orchestrează repararea țesuturilor prin activarea celulelor stromale de susținere, inclusiv fibroblastele și celulele endoteliale. Dezvoltarea țesutului de granulație vascularizat este conținută în zona de infarct prin reacții apoptotice care apar în zona de frontieră la periferia leziunii. **3,** Reacțiile inflamatorii se rezolvă treptat, iar țesutul de granulație se maturizează în țesut cicatricial colagen. Leucocitele, fibroblastele și celulele vasculare suferă apoptoză. **4,** Cicatricea acelulară rezultată este lipsită de funcție contractilă. Modificările constrângerilor biofizice ale peretelui miocardic pot duce la dilatarea compensatorie și remodelarea ventriculului stâng.

zonă de infarct definită histologic, așa cum se vede prin activitatea caspazei-3 , etichetarea TUNEL și scara ADN. Această zonă de frontieră de infarct poate reprezenta până la 40% din suprafața expusă riscului. [41] În această zonă sunt observate concentrații mari de trombospondin-1 (TSP-1), un agent anti-angiogenic puternic și declanșator al apoptozei endoteliale, [42, 43] sugerând că TSP-1 și apoptoza pot servi ca o barieră în extinderea țesutului de granulație. [43] În plus, TSP-1 facilitează exprimarea și activarea factorului de creștere transformant beta 1 (TGF -Ș 1), [44] care exercită efecte antiinflamatorii și antimitotice asupra mai multor celule pentru a conține reacțiile fibroproliferative. Apoptosisul zonei de frontieră poate fi astfel privit ca cardioprotector.

Impactul reperfuziei

În timp ce au fost descrise numeroase metode cardioprotectoare (a se vedea capitolul 25 pentru detalii), restabilirea rapidă a fluxului sanguin este cerința finală pentru a limita moartea cardiacă ischemică. Se crede că recanalizarea agresivă a arterelor coronare reprezintă cea mai bună abordare pentru protejarea diomiocitelor auto. Terapia fibrinolitică și, ori de câte ori este posibil, angioplastia primară, se aplică cât mai prompt posibil. Fereastra de oportunitate pentru salvarea cardiomiocitelor este în primele 3 ore după ocluzia coronariană și se poate extinde până la 12 ore. [45] În ciuda efectelor sale cardioprotectoare generale care au ca rezultat o reducere a mortalității, recanalizarea intervențională rapidă a vaselor coronare induce contrareacții. Reperfuzia poate accelera inflamația exudativă și moartea cardiomiocitelor supraviețuitoare. [46, 47] Celulele cardiace apoptotice marcate cu TUNEL au reprezentat aproximativ 4% din miocitele cardio moarte și necroza pentru 40%, la pacienții la 30 de minute după leziunea I/R, [48] și 6% și, respectiv, 12% după 2 până la 4 ore de reperfuzie de ischemie.

Externalizarea membranei fosfatidilserinei (PS) este considerată unul dintre cei mai timpurii markeri ai apoptozei. Este cauzată printr-o pierdere a simetriei fosfolipidelor membranei, cu PS acumulându-se pe suprafața exterioară a membranei. Anexa V recombinantă are o afinitate specifică puternică pentru PS și este utilizată ca marker al expunerii la PS. [49] Nuclei TUNEL-pozitivi cardiomiocite cu membrane plasmatice intacte sunt de asemenea observate în zona I/R complicând interpretarea datelor cantitative. [35] Recanalizarea tardivă în stadiile subacute între 4 zile și 2 săptămâni după IM este asociată cu mai puțină apoptoză și remodelare cardiacă decât recanalizarea în faza acută, oferind o bază experimentală pentru revascularizarea întârziată.

MOARTE CARDIACĂ ȘI INFLAMAȚIE DE FAZĂ ACUTĂ

Invazia celulelor inflamatorii

Necroza miocardică este asociată cu inflamația exudativă și invazia tisulară de către neutrofile și monocite-macrofage. [50] Ischemia induce eliberarea de interleukină-1 (IL-1), interferon -y (IFN -y), IL-8 și factor de necroză tumorală -a (TNF- a); ultimii doi sunt chimioatractanți puternici pentru neutrofile . Chemokinele sunt o familie de proteine mici foarte bazice, cu o structură tridimensională conservată. [51] IL-8 și chemokinele CXC induse de lipopolizaharide (LIX) sunt chemokine chimioatractive puternice ale subgrupului ligand cisteină-X-cisteină (CXCL) și par să medieze invazia neutrofilelor. [52] Alte chemokine din subgrupul ligandului cisteină-cisteină (CCL), cum ar fi proteina chemoatractantă a macrofagelor-1 (MCP-1), MCP-3 și proteina inflamatorie a macrofagelor-1 a și -1 Ș (MIP-1 a și MIP-1 Ș) sunt suprareglate fără a influența dimensiunea infarctului și angiogeneza celulelor, dar cu re-inflamație, reinflamare a țesuturilor mai puțină remodelare. Deleția genetică a principalului receptor MCP-1, CCR2, determină un fenotip parțial similar

de invazie întârziată a celulelor inflamatorii și remodelare redusă . [53] Atât CC cât și CXC joacă un rol major în recrutarea rapidă a leucocitelor după MI. Activarea cascadei complementului a fost observată și în timpul leziunii cardiace acute. [54, 55] Cascada complementului este activată prin căile clasice, alternative și lectinei, [56] iar cardiomiocitele muribunde eliberează fragmente de activare a complementului. Anafilatoxina C5 puternică este activată în mod specific pentru a recruta neutrofile în prima oră de ischemie și activează căile complementare terminale. [57] Reperfuzia declanșează creșteri suplimentare ale IL-8 și TNF- a activarea complementului și reacții inflamatorii excesive. [58] În modelul de iepure, inhibarea specifică a proteinei C1 activate [59] sau anafilatoxinele C3a și C5a de către receptorul de complement solubil de tip 1 [60] duce la o reducere puternică a inflamației exudative. Complementul MAC declanșează oncoză în mai multe tipuri de celule, inclusiv cardiomiocite și celule endoteliale, ducând la leziuni vasculare locale. În ciuda tuturor acestor indicii, studiile clinice cu un anticorp neutralizant C5 la pacienții cu IM acut nu au reușit să demonstreze îmbunătățiri ale dimensiunii infarctului sau ale funcției cardiace. [61]

Inflamație și moarte celulară

Inflamația acută exudativă generează o explozie puternică a generării de ROS, crește eliberarea de oxid nitric (NO) și secreția de citokine pro și antiinflamatorii care modifică în mod pronunțat mediul ischemic. Aceste fragmente influențează, de asemenea, funcția și supraviețuirea cardiomiocitelor.

Specii reactive de oxigen

Superoxidul secretat de neutrofile și din alte surse și alte ROS sunt fragmente biochimice foarte reactive care reacționează și modifică lipidele, proteinele și ADN-ul pentru a provoca deteriorarea celulelor și moartea. În repaus, speciile reactive toxice sunt neutralizate prin reacții enzimatice care implică superoxid dis mutaze (SOD), catalază sau glutation peroxidază. Aceste enzime, totuși, sunt copleșite de explozia ROS generată în MI. ROS activează izoforma 1 a schimbătorului Na^+/H^+ (NHE1), care mediază eliberarea citocromului C în citosol, activarea caspazei-3 și degradarea ADN-ului. [62] NHE1 este fosforilat și activat de p90 kinaza ribozomală S6 (RSK). [63] Șoarecii transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă a dominantă negativă p90 RSK au prezentat o reducere de 40% a apoptozei la leziuni I/R. I/R și H2O2 au scăzut , de asemenea, expresia proteinelor antiapoptotice și au sensibilizat cardiomiocitele la apoptoza mediată de Fas . [64] Șoareci transgenici care supraexprimă superoxid dismutază (SOD) 1 [65] sau mangan SOD [66] au dimensiuni mai mici ale infarctului decât tovarășii. Administrarea combinată de SOD recombinant și catalază reduce dimensiunea infarctului în leziunile I/R la câini, [67] atunci când este administrat imediat înainte de ischemie sau în câteva minute după reperfuzie, situații care sunt rar întâlnite în practica clinică. Inhibarea schimbătorului Na^+/H^+ cu cariporidă nu a reușit să beneficieze de pacienții care se confruntă cu infarct miocardic acut sau care sufereau de bypass coronarian (CABG). [68]

Receptorii Toll-like (TLR) sunt o familie de 12 efectori de suprafață celulară în imunitatea înnăscută care mediază recunoașterea modelelor moleculare asociate patologiei. TLR-urile sunt activate de ROS, fragmente de matrice extracelulară, componente microbacteriene, inclusiv lipopolizaharide și multe alte fragmente din țesuturile deteriorate. TLR-4 este puternic reglat în inimile de șoareci infarctate și inimile cardiomiopatice umane. [69] Apoptoza cardiomiocitelor este reglată în jos [70] iar zona de infarct este redusă la jumătate după leziunea I/R la șoarecii transgenici lipsiți de TLR-4. [71] În schimb, șoarecii cu deficit de TLR-2 au prezentat dimensiuni similare infarctului și invazie a celulelor inflamatorii după IM, dar au redus remodelarea pe termen lung. [72] In vitro, activarea TLR-2 de către ROS [73] și a TLR-4 de către lipopolizaharide a redus moartea în cardiomiocite cultivate prin intermediul proteinei adaptoare MyD88 [74] și kinaza asociată receptorului IL-1. [75] Prin urmare, ROS, TLR-2 și TLR-4 pot avea efecte diverse asupra cardiomiocitelor **69** . Natura contribuției TLR la moartea celulelor în timpul IM rămâne de clarificat.

Oxid de azot

Sintazele de oxid nitric (NOS) formează un grup de trei enzime, NOS1 (NOS neuronal), NOS2 (NOS inductibil) și NOS3 (NOS endotelial), care catalizează conversia L -argininei în L -citrulină și oxid nitric (NO). NO este un mediator multi-puternic care poate promova moartea sau supraviețuirea, în funcție de concentrația și mecanismul de producție. [76] NOS2 crește semnificativ în infarctele vechi de 48 de ore care coincid cu invazia celulelor inflamatorii și persistă până la 14 zile. In vitro, combinația de citokine neutrofile și macrofage TNF -a , IL-1 Ș și IFN- y declanșează expresia cardiomiocitelor NOS2 și generarea de cantități mari de NO. [77] Inhibarea selectivă a NOS2 în inimile infarctate scade inflamația și îmbunătățește recuperarea, susținând conceptul că excesul de NO produs de celulele inflamatorii este nociv pentru cardiomiocite și leziuni tisulare. [78] NO produs de activitatea NOS2 reglează în continuare expresia proteinei antiapoptotice, stimulează Bax și induce apoptoza în MI. [79] Excesul de NO declanșează deschiderea porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale (MPT) și eliberarea citocromului C și inițiază activarea caspazei. [80] NO poate reacționa cu ROS pentru a forma perox initrit, care reacționează cu proteinele, lipidele și acizii nucleici, modifică potențialul redox (reducere-oxidare) al mediului intracelular și promovează apoptoza. [81] Mai precis, NO și peroxinitritul inhibă activitatea SOD și sporesc acumularea de superoxid și deteriorarea celulelor. Pe de altă parte, NO produs în condiții normale prin activitatea bazală NOS1 și NOS2 poate fi protector împotriva apoptozei miocitelor cardio și a invaziei inflamatorii. [82] NO reglează, de asemenea, expresia Bcl-2 și blochează activarea caspazei-3. [83] NOS3 este exprimat în cardiomiocite și endoteliul cardiac, unde mediază vasodilatația vaselor mari, recrutarea celulelor inflamatorii și angiogeneza. Șoarecii cu deficit de NOS3 prezintă infarcte mai mari după MI [84] și I/R. [85, 86] Acest lucru este în concordanță cu rolurile directe și indirecte ale NO în supraviețuirea cardiomiocitelor și angiogeneza după IM, în cardioprotecția întârziată după precondiționarea indusă de ischemie și anestezic și creșterea inflamației și dimensiunea mai mare a infarctului după I/R la șoarecii cu deficiență de NOS2. [87] Influența finală a NO asupra morții cardiace poate depinde astfel de nivelurile locale de ROS, precum și de momentul și intensitatea eliberării sale.

Citokine proinflamatorii

Citokinele proinflamatorii secretate de neutrofile și mac rofage (TNF -a , IFN -y , IL-1) contribuie la moartea celulelor în inimile ischemice. IL-1 și TNF- a sunt citokine inflamatorii timpurii eliberate după MI. TNF -a este suprareglat în infarctele cardiace umane, cu niveluri atingând valori maxime după 5 până la 7 zile, ceea ce se corelează cu creșterea activității caspazei-8 și apoptoza diomiocitelor auto. [88] Moartea cardiacă contribuie la completarea activării în cascadă, la generarea ROS și la eliberarea locală de TNF -a , care reglează secreția de citokine multiple . Cardiomiocitele sunt insensibile la nivelurile fiziologice de TNF- a , dar concentrațiile mari sporesc expresia cardiomiocitelor a ligandului Fas proapoptotic (FasL) și Bim [89.] și apoptoza accelerată mediată de Fas. [90-92] TNF -a poate stimula, de asemenea, apoptoza celulelor endoteliale [93] și are efecte dăunătoare asupra sistemului vascular. Șoarecii cu deficiență de TNF- a prezintă inflamație suprimată după infarct miocardic, moartea redusă a cardiomiocitelor și disfuncție cardiacă pe termen lung. [94] Administrarea directă [95 sau expresia adenovirală forțată a receptorului TNF-] a recombinant solubil (TNFR) [96] inhibă semnalele TNF- a și reduce apoptoza cardiomiocitelor și disfuncția cardiacă, [97] sprijinirea unui rol timpuriu al TNF- a în moartea ischemică a celulelor cardiace. Reperfuzia cardiacă stimulează în continuare expresia TNF- a în

 asociere cu un raport Bcl-2/Bax scăzut, creșterea activității citosolice a caspazei-8 și a caspazei-3 și apoptoza cardiomiocitelor. [98] În schimb, alți cercetători au raportat că TNF -a ar putea media supraviețuirea cardiomiocitelor. Studiile de terapie genică și supraexprimarea TNFR-ului solubil au blocat semnalarea TNF -a și au promovat ruptura cardiacă în inimile de șoareci infarctate. [99] Șoarecii knockout cu dublu receptor TNFR-1/TNFR-2 au avut un infarct mai mare și mai multă apoptoză a cardiomiocitelor după MI. Semnalele [100] TNFR-1 pot fi dăunătoare, mediand funcția dis cardiacă, în timp ce semnalele TNFR-2 pot fi cardioprotectoare. [101] Astfel, TNF -a pare a fi un regulator cheie în moartea cardiacă ischemică, cu efecte biologice opuse. Inhibarea semnalizării IL-1 cu un antagonist al receptorului IL-1 (IL-1ra) blochează efectele IL-1 a și IL-1 Ș , reduce activitatea caspazei-9 și protejează 3 cardiomiocite de apoptoză după IM, dar nu reușește să moduleze dimensiunea infarctului. [102] Livrarea virală a genei IL-1ra a avut succes în inimile de șoarece reperfuzate în reducerea dimensiunii infarctului cu 40% și a cardiomiocitelor apoptotice cu 50% și blocând
9 reglarea în sus a Bax, Bak și caspazei-3, [103] sugerând un rol important al IL-1 în apoptoza care urmează I/R.

TNF -a , IL-1 Ș , TLR, cascada complementului și ROS sunt toate cunoscute că activează factorul nuclear kappa B (NF- κ B) în mai multe tipuri de celule pe leziuni cardiace. [104] Acest factor de transcripție nodal reglează pozitiv sinteza chemokinelor și citokinelor inductibile în inimile infarctate și stimulează răspunsurile imune înnăscute și inflamația exudativă. Cu toate acestea, activarea NF- κ B în leucocite în timpul fazei de rezoluție a inflamației reglează expresia genei antiinflamatorii și apoptoza. [105] Șoarecii transgenici deficienți de p50, o subunitate cheie a NF- κ B ACTIVAT, sunt parțial protejați împotriva leziunilor MI. [106] NF- κ B poate, de asemenea, să supraregleze inhibitorul proteinei apoptozei (IAP) și expresia genei Bcl în anumite tipuri de celule. Expresia cu restricție cardiacă a unei proteine I κ B MUTANTE la șoarecii transgenici a prevenit translocarea nucleară a NF -κ B, a crescut apoptoza miocitelor și a crescut dimensiunea infarctului după MI, [107.] sugerând că NF- κ B contribuie direct la supraviețuirea cardiomiocitelor. NF-kB, ca și TNF -a , poate declanșa căi citoprotectoare și apoptotice și poate duce la constatări contrastante în inimă. Atât căile IL-1R cât și TNF- a induc transcrierea lungă a pentraxinei PTX3 în inimile ischemice [108 , 109] iar în ser după leziune I/R. Șoarecii cu deficit de PTX3 prezintă o densitate capilară scăzută și cardiomiocite apoptotice crescute după I/R, asociate cu activarea crescută a cascadei complementului. [110] PTX3 poate fi astfel un mediator cardioprotector al semnalizării TNF- a și IL-1. Alte proteine solubile ale familiei TNF- a , inclusiv TRAIL și CD40L, au fost implicate în dezvoltarea MI. Expresia îmbunătățită a TRAIL a fost observată în monocitele circulante la pacienții cu IM, iar cardiomiocitele umane exprimă receptorii TRAIL-1 și -2 care conține domeniul morții, [111.] sugerând că sistemul TRAIL poate participa la moartea cardiacă ischemică. CD40L este, de asemenea, crescut în circulația pacienților cu IM, dar contribuțiile relative ale TRAIL și CD40L la moartea cardiacă după IM rămân neclare. Citokinele din familia IL-6, cum ar fi IL-6, cardiotrofina-1 (CT-1) și factorul inhibitor al leucemiei (LIF) sunt induse după MI și au efecte profunde asupra miocitelor cardiace prin protejarea lor de apoptoză. [112] De exemplu, CT-1, izolat inițial ca un promotor al hipertrofiei, s-a descoperit ulterior că reduce apoptoza cardiomiocitelor în leziuni I/R la șobolani. [113] Administrarea experimentală a CT-1 a dus la scăderea dimensiunii infarctului, iar exprimarea forțată a LIF a prevenit moartea cardiomiocitelor și a indus angiogeneza. [114] Cu toate acestea, ștergerea genei a CT-1 sau IL-6 nu modulează dimensiunea infarctului la șoareci după leziuni I/R, sugerând că semnalele endogene alternative pot compensa rolul lor protector. [115 , 116]

Factori hematopoietici

Factorii de creștere hematopoietici, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și factorul de stimulare a coloniilor de monocite (M-CSF) sunt exprimați în inimile ischemice. [117] Se crede că funcția precisă a acestor factori de creștere promovează diferențierea și funcționarea celulelor inflamatorii, dar rămâne în mare parte necunoscută. Cu toate acestea, G-CSF poate acționa direct asupra receptorilor specifici de cardiomiocite pentru a le promova supraviețuirea. [118] G-CSF a indus expresia antiapoptotică Bcl-2 și Bcl-xL (proteina X lym phoma de celule B , izoform lung) și a protejat cardiomiocitele împotriva apoptozei induse de ROS in vitro și a leziunii I/R la șoareci. G-CSF a redus, de asemenea, apoptoza -celulelor endotice și a crescut vascularizarea în inimile infarctate. [119] Acest lucru este susținut de constatarea că tratamentul cu G-CSF, factor de celule stem (SCF) și alți factori de creștere promovează mobilizarea celulelor progenitoare endogene ale măduvei osoase, îmbunătățește funcția și atenuează remodelarea ventriculară stângă după IM. [120-123] M-CSF este stimulat în vindecarea infarctelor canine, iar expresia sa este asociată cu acumularea și proliferarea macrofagelor. M-CSF nu reduce în mod direct zona de infarct după IM, dar stimulează producția de factor de creștere a endotelui vascular (VEGF), vascularizarea infarctului și remodelarea finală redusă după I/R. [124]

MOARTE CARDIACĂ ȘI REPARAREA ȚESUTURILOR

Citokine antiinflamatorii

Inflamația acută este asociată cu formarea unui țesut de granulație reparator și depunerea progresivă a unei matrice extracelulare bogate în colagen în zona infarctului. Acest proces de vindecare este facilitat de apoptoza neutrofilelor care sunt eliminate de alte celule inflamatorii infiltrante, cum ar fi mac rofage, producția de citokine antiinflamatorii, creșterea capilarului și depunerea celulelor stromale. [125] TGF -Ƥ 1 și IL-10, două citokine puternice care antagonizează secreția de citokine inflamatorii, promovează fagocitoza și mediază tranziția la fibroză prin activarea celulelor stromale. [6 , 126] TGF- Ș 1 exprimat în inimi de rozătoare infarctate, [127] în principal în zona de frontieră a infarctului, [128] joacă rolul dublu de a promova tranziția de la inflamație la fibroză prin reglarea în jos a secreției de citokine inflamatorii și reglarea în sens pozitiv a sintezei matricei extracelulare, inclusiv colagen, fibronectină, tenascină și proteoglicani. [129] TGF -Ș 1 poate atenua leziunea IM atunci când este injectat în stadiile incipiente ale unei inimi infarctate. [130] Supraexprimarea adenovirală a receptorului solubil TGF -Ș 1 tip II inhibă semnalizarea TGF -Ș 1 și producția de citokine inflamatorii și reduce în mod izbitor fibroza interstițială și remodelarea ventriculară la șoareci. [131] Efectele antiinflamatorii ale TGF -Ș 1 sunt mediate în mare măsură de traductoarele de semnal și modulatorul transcripțional Smad3, care sunt exprimate în inimile infarctate. [132] Șoarecii cu deficiență de Smad3 au prezentat o dimensiune a infarctului similară cu tovarășii lor de control, dar au redus remodelarea și fibroza. [133] Prin urmare, creșterea TGF -Ș 1 poate ajuta la reducerea inflamației, în timp ce inhibarea semnalizării TGF - Ș 1 prin Smad3 poate ajuta la reducerea fibrozei și remodelării. Spre deosebire de manipularea TGF- Ș 1 , șoarecii cu deficit de IL-10 nu au prezentat nicio modificare semnificativă a dimensiunii infarctului sau a funcției cardiace după leziuni I/R și nicio modificare a remodelării cardiace . Mai mult, tratamentul cu IL-10 recombinant nu este suficient pentru a limita inflamația ischemică, [134.] indicând faptul că sunt prezente mai multe căi redundante.

Formarea țesutului de granulație și apoptoză

Inflamația acută declanșează angiogeneza în zona infarctului, prin proliferarea miofibroblastelor și depunerea progresivă a unei matrice extracelulare bogate în colagen, producând țesut de granulație în decurs de 4 până la 6 zile. Repararea tisulară și angiogeneza în MI sunt controlate de numeroși factori de creștere, inclusiv

VEGF, factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), factorul de creștere a fibroblastelor de bază (bFGF), factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF)-AB, factorul de creștere a hepatocitelor (HGF) și SCF. Acești factori de creștere sunt secretați în leziuni sau eliberați în circulație. [5] Ele orchestrează reacțiile de reparare a țesuturilor în zona infarctată, în principal prin activarea celulelor stromale de susținere, inclusiv fibroblaste și celule endoteliale, ca și în alte țesuturi de vindecare. Factorii de creștere angiogenic VEGF și bFGF sunt eliberați în primele ore după infarct. [135] În ciuda progreselor importante în înțelegerea angiogenezei ischemice ale membrelor și a reparării țesutului cutanat, mecanismele de vindecare a miocardului infarct sunt încă puțin cunoscute. Există dovezi că HIF-1 monitorizarea hipoxiei și stimularea precoce a secreției de VEGF sunt critice pentru încolțirea endotelială și angiogeneză. [136] Mai mult, angiopoietina-2 angiogenică este crescută, în timp ce omologul său antiangiogenic , angiopoietina-1, este inhibată după IM la șobolani. [137] Se crede că celulele endoteliale provin în principal din vasele rezidente, câteva migrând din alte organe către inimile afectate de semințe [138] ; rămâne posibil ca un mic grup de celule endoteliale să provină din celulele progenitoare circulante. [139] Vindecarea miocardică implică, de asemenea, repararea țesuturilor fibroblaste cu caracteristici fenotipice ale celulelor musculare netede (miofibroblaste), cum ar fi un aparat contractil format din miofilamente de actină și miozină non-musculară. [140] Acestea sunt sursa primară de colagen în leziunile MI, parțial sub controlul TGF -Ș 1. Proliferarea fibroblastelor rezidente a fost amplu documentată [15] ; unele pot proveni și din celulele progenitoare circulante. [141] Când țesutul de granulație activ se maturizează într-o cicatrice, apoptoza vizează în principal celulele interstițiale, inclusiv celulele endoteliale, macrofagele și miofibrolastele. [35] Puține nevasele de infarct dobândesc un strat muscular pentru a deveni permanente , în timp ce capilarele complet lipsite de celule murale regresează. [142] Semnalizarea PDGF-B prin receptorul său PDGFR-Ș joacă probabil un rol critic în recrutarea celulelor murale pentru a forma neovese. [143] Regresia vasculară poate rezulta și din acumularea proapoptotică de TSP-1 în și în jurul leziunilor ischemice. [43] Odată moarte, neutrofilele sunt fagocitate, iar macrofagele rămase reglează depunerea de colagen de către miofibroblasti [144] și contribuie la remodelarea matricei extracelulare prin producerea metaloproteinazelor matriceale și a inhibitorilor acestora. Celulele interstițiale de susținere scad semnificativ, promițând în continuare supraviețuirea cardiomiocitelor, deoarece țesutul cicatricial este practic lipsit de componente celulare. [145, 146] Hayakawa și colegii, [147] folosind un model murin de administrare a unui inhibitor de pan-caspază antiapoptoză administrat la 4 zile după insulta inițială, a imputat majoritatea efectelor dăunătoare ale apoptozei cardiace la moartea celulelor țesutului de granulație și nu la cardiomiocite ischemice. În acest model, inhibarea apoptozei a prelungit supraviețuirea miofibroblastelor și a păstrat rețelele capilare în zona ischemică, dar nu a reușit să moduleze moartea cardiomiocitelor. Alții au arătat, totuși, că inhibarea subacută a apoptozei ar putea reduce zona de infarct.

SEMNALIZAREA APOPTOTICĂ ȘI SUPRAVIEȚIEI ÎN INFARCTUL MIOCARDICII

Apoptoza cardiacă este mediată de multiple reacții puternic reglate care implică proteaze, kinaze și fosfataze (Fig. 9-2).

Reglarea intracelulară a apoptozei

La recepția unui semnal apoptotic, răspunsul fiecărei celule este influențat de tipul declanșatorului apoptotic, de capacitatea celulei de a contracara acest semnal și de expresia și localizarea intracelulară a mai multor familii de proteine care definesc potențialul de supraviețuire al celulei. La om, modulatorii intracelulari ai **71** apoptozei aparțin a două căi principale de semnalizare, căile extrinsece și intrinseci. [32, 148] Ambele sunt angajate de stimuli specifici și culminează cu activarea proteazelor cisteină-acid aspartic (caspaze), efectorii terminali ai apoptozei. Pe scurt, calea intrinsecă duce la activarea procas pase-9 ca răspuns la un spectru larg de stimuli generați atunci când integritatea mitocondrială este compromisă sau este impus un stres asupra reticulului sau nucleului endoplasmatic. În calea extrinsecă, procaspaza-8 este activată și semnalele apoptotice provin de la fragmente extracelulare care leagă receptorii de suprafață celulară care recrutează așa-numitele proteine adaptoare ale domeniului morții. Toate semnalele apoptotice sunt integrate la nivelul mitoconului drial pentru a fi reglate fin de familiile de proteine intracelulare dedicate, care includ proteinele Bcl, caspaza și IAP. [149] Cu toate acestea, noi mediatori apoptotici care nu operează strict prin căile clasice sunt recunoscuți în mod regulat și interesul pentru definirea căilor apoptotice transversale sau independente de caspază este bine menținut.

Activarea receptorului morții

În calea extrinsecă, semnalele apoptotice sunt transduse prin receptori specifici de suprafață celulară de către citokine, cum ar fi proteinele familiei TNF- a și alte fragmente din micromediul celular . Receptorul TNF -a /TNF -a (TNFR), ligandul care induce apoptoza legat de TNF (TRAIL)/receptorul TRAIL, ligandul CD40/CD40 (CD40L) și sistemele Fas (CD95)/FasL sunt printre cele mai bine înțelese. [32, 148] La legarea ligandului, receptorii de moarte celulară multimerizează, inducând - modificări conformaționale discrete în cozile lor citoplasmatice și, mai specific , o adunare a domeniilor lor de activare și recrutare a caspazei (CARD). Acest lucru declanșează formarea complexului de semnalizare multimoleculară care induce moartea (DISC). Pe scurt, receptorii multimerizați recrutează proteine adaptoare ale domeniului morții, - cum ar fi proteina din domeniul morții activată de TNFR (TRADD) pentru TNFR și proteina din domeniul morții activată de Fas (FADD) pentru Fas. La rândul lor, proteinele din domeniul morții relocați proteinele care conțin domeniul efector al morții (DED), cum ar fi procaspaza-8, pe fața citoplasmatică a membranei plasmatice . Această concentrație spațială a procaspazei-8 permite o etapă de autoactivare proteolitică, generând o primă explozie a activității caspazei-8, cunoscută și sub numele de enzimă de conversie IL-1 Ș (FLICE) asemănătoare FADD. Proteina inhibitoare FLICE (FLIP) care apare în mod natural inhibă activarea caspazei-8 și apoptoza indusă de Fas. [150] Expresia FLIP determină nivelul de rezistență al cardiomiocitelor la apoptoza indusă de Fas [89] iar suprimarea ARNm FLIP în cardiomiocite le sensibilizează la apoptoza I/R. [151]

Mitocondriile

Căile care leagă semnalele apoptotice de mitocondrii sunt necunoscute, dar în cele din urmă deregleză permeabilitatea și activitatea metabolică a membranei mitocondriale. [149] MPT se caracterizează prin permeabilizarea unei folii de membrană interioară mitocondrială relativ impermeabilă ca răspuns la privarea factorului de creștere, hipoxie, I/R, stres oxidativ, toxine, leziuni ADN sau radiații. MPT va determina eliberarea citocromului C prin folie exterioară a membranei mitocondriale în citosol, unde va declanșa moartea celulară programată apoptotică. Amploarea MPT pare să joace un rol major în leziunile I/R și infarctul miocardic și în cele din urmă determină soarta celulei. Dacă este minim, celula se poate recupera de la MPT; dacă este gravă, celula poate muri din cauza necrozei din cauza producției inadecvate de energie. [1] Integritatea mitocondrială și activitatea metabolică esențială pentru supraviețuirea celulelor sunt protejate de familia de proteine limfomului cu celule B (Bcl), Bcl-2, Bcl-xL și Mcl-1. Proteinele Bcl antiapoptotice sunt introduse în foița exterioară a membranei mitocondriale

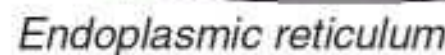


FIGURA 9-2 Semnalizarea apoptotică în infarctul miocardic acut. Această figură rezumă unele dintre cele mai cunoscute căi apoptotice implicate în MI. Semnalele apoptotice pot fi furnizate prin calea extrinsecă prin activarea receptorilor de moarte, cum ar fi Fas sau TNFR de către FasL sau TNF- a . Receptorii de moarte multimerizati declanșează formarea DISC-ului multiproteic intracelular, care promovează activarea secvențială a caspazei-8 și a caspazelor efectoare-3 și -7 care digeră componentele celulare esențiale. Calea intrinsecă a apoptozei este un proces la fel de puternic reglementat, centrat pe mitocondrii și angajat de o varietate mai mare de semnale. Cele mai multe procese apoptotice converg către activarea și translocarea Bcls proapoptotice, cum ar fi Bid, Bnip-3 Bax și Bad. Acești factori contracarează Bcl-2 și Bcl-xL citoprotector, provocând deschiderea porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale și eliberarea citocromului C. Citocromul C formează apoptozomul în combinație cu APAF-1, ATP, $Ca2^{+}$ și procaspaza-9. Aceasta declanșează activarea secvențială a caspazei-9 și a caspazelor efectoare. Bnip-3 este activat de acidoză și hipoxie, în timp ce creșterea citoplasmatică a Ca^{2+} declanșează activitatea calpainei, activarea caspazei-12 și trunchierea lui Bid. ROS poate deteriora ADN-ul, provocând expresia Bax sub controlul p53 și tranziția permeabilității mitocondriale. ROS poate activa, de asemenea, TLR-urile, care vor modula expresia genelor și vor induce sau inhiba apoptoza, în funcție de tipul de celulă. Bax și Bak par să joace o funcție similară în reticulul endoplasmatic, controlând eliberarea de Ca^{2+}. Activitatea caspazei poate fi inhibată de supraviețuire sau XIAP care poate fi antagonizată de proprii inhibitori, smac/DIABLO și HtrA2/Omi. Eliberarea AIF mitocondriale și a endonucleazei-G (Endo-G) declanșează condensarea ADN-ului independent de caspază.

și previne eliberarea proteinelor mitocondriale. Alte proteine Bcl multidomeniu, cum ar fi Bax și Bak, [152] sunt proteine proapoptotice cu mai multe domenii. Bax este sechestrat în citosol atunci când este inactiv, dar semnalele apoptotice provoacă defosforilarea și relocalizarea acestuia în membrana mitocondrială , unde formează pori permeabili la ioni și apă care declanșează depolarizarea mitocondrială și deschiderea porilor MPT. [153] Fie Bax, fie Bak sunt necesare pentru inițierea intrinsecă a apoptozei , deoarece celulele lipsite de ambele proteine sunt rezistente la această cale. [154] Un al treilea subgrup Bcl format din proteine numai BH3 , inclusiv Bad, Bid, Bim și BCL2/adenovirus E1B 19-kDa protein-interacting protein-3 (BNIP-3), poate monitoriza semnale intracelulare specifice și poate transmite informații proapoptotice către Bax sau Bak. O ipoteză este că Bcl-2 și Bcl-xL interacționează cu Bax sau Bak translocate pentru a media MPT; un altul este că funcționează ca o chiuvetă pentru proteinele numai BH3 pentru a preveni activarea Bax și Bak. [155] La rândul său, MPT va provoca umflarea mitocondrială și scurgerea citocromului C în citosol, precum și ruptura membranei externe. Citocromul C leagă factorul de activare a proteazei apoptozei-1 (APAF-1) și procaspaza-9 în citosol pentru a alcătui apoptozomul în prezența ionilor de Ca^{2+} și dATP. [156] Recrutarea caspazei-9 de către apoptozom și autoactivarea alimentează calea finală a caspazei. Prin urmare, echilibrul dintre proteinele Bcl proapoptotice și antiapoptotice determină MPT-ul minelor și soarta celulei.

La o săptămână după infarctul cardiac la om, moartea celulelor este asociată cu o reglare semnificativă a exprimării proapoptotice Bax. [88] Contribuția proteinelor Bcl la leziunile I/R a fost stabilită la șoarecii transgenici, dezvăluind o reducere de peste 50% a dimensiunii infarctului la șoarecii cu deficiență de Bax. [157] În multe tipuri de celule, apoptoza depinde de semnalizarea factorului de transcripție p53 și de inducerea expresiei Bax.

Noii regulatori ai activității proteinei Bcl și a deschiderii porilor MPT care au fost descriși recent includ represorul apoptozei cu domeniul de recrutare a caspazei (ARC), cunoscut că interacționează cu Bax și inhibă eliberarea citocromului C. ARC este reglat în jos de expunerea cardiomiocitelor la hipoxie sau stres oxidativ și se corelează cu moartea celulară in vitro. [158] BNIP-3 este o proteină Bcl atipică numai pentru BH3 care este indusă

de acidoză și hipoxie. La activarea prin ischemie sau acidoză , BNIP-3 interacționează cu Bcl-2 sau Bcl-xL pentru a induce apoptoza și condensarea ADN-ului, parțial independent de activarea caspazei și eliberarea citocromului C.

Semnalizarea mitocondrială și autofagia

Se crede că autofagia oferă un pas suplimentar de reglementare pentru apoptoză. Într-adevăr, transfecția BNIP-3 in vitro stimulează asamblarea și necroza autofagozomului, oferind un semnal care interconectează apoptoza, necroza și autofagia. [159] Supraexprimarea beclin-1 pro-autofagică reglează în jos activarea Bax și protejează cardiomiocitele de leziuni I/R. [11] Beclin-1 este, de asemenea, exprimat în timpul reperfuziei cardiace dăunătoare și este asociat cu moartea cardiomiocitelor. [12] Sunt necesare lucrări suplimentare pentru a determina natura MPT, Bax și alte diafonie a proteinei Bcl cu căile autofagiei și dacă acestea joacă un rol protector sau dăunător în timpul ischemiei cardiace.

Caspaza-Activitate

Caspazele sunt activate în aval de căile extrinseci și intrinseci. Caspazele-8 și -9 activează caspazele terminale-3 și -7, care execută fragmentarea celulelor prin digestia proteinelor țintă intracelulare cheie (de exemplu, citoscheletul , kinazele), activarea endonucleazelor dependente de Ca^{2+} , clivajul internucleozomal și condensarea cromatinei și perturbarea finală a celulei. Inhibitorii specifici ai situsului proteolitic ai caspazelor, cum ar fi inhibitorul tripeptidic multicaspază Z-Val-Ala-Asp(OMe)-CH2F (ZVAD-fmk), reduc leziunea MI cu 20% până la 40% [160] și blochează absorbția anexinei V radiomarcate la șoareci după MI. [161] S-a raportat, de asemenea, că activitatea -caspazelor-3 și -8 a fost semnificativ mai mare în leziunea I/R față de ischemie singură. [98] Inhibitorii activității caspazei reduc dimensiunea infarctului miocardic cu 20% până la 30% după leziuni I/R, scad proporția de cardiomiocite apoptotice cu 70%, [162, 163.] și îmbunătățirea funcției cardiace, [164] ilustrând impactul apoptozei cardiace.

Stresul reticulului endoplasmatic

Ca rezervor major de Ca^{2+} intracelular, reticulul endoplasmatic (ER) a fost arătat ca un potențial inițiator de apoptoză prin eliberarea de Ca^{2+} în citoplasmă. Bcl-2 și Bcl-xL se găsesc ambele pe fața citoplasmatică a membranelor ER. [149] Expresia Bax și Bak sunt cunoscute că măresc rezervele de Ca^{2+} ER , facilitând astfel vârfurile de Ca^{2+} și apoptoza, [152, 165,] în timp ce Bcl-2 are efecte opuse. [166, 167] La stimulare, Ca^{2+} eliberat de ER poate participa la activarea proteinazelor dependente de Ca^{2+}, inclusiv calpaina, care la rândul său va activa caspaza-12 [168, 169] și scindează elementele esențiale ale citoscheletului și Bid [170] pentru a induce MPT și apoptoză.

Inhibitori endogeni ai caspazei: inhibitori ai apoptozei

Când caspazele sunt activate, celulele pot scăpa de moarte prin intermediul antagoniștilor endogeni al caspazei. Proteinele grupate în familia IAP, cum ar fi inhibitorul X-linked al proteinei apoptozei (XIAP) și IAP-1 celular (cIAP-1) și -2, pot bloca situsul catalitic al caspazelor și etapele proteolitice necesare apoptozei. [171] Alții, cum ar fi supraviețuirea, pot inhiba activitatea apoptozomului [172] și leziuni mitocondriale. [173] S-a descoperit că XIAP este degradat după MI la șoarecii [174] iar expresia XIAP este deprimată după 1 săptămână în infarctele cardiace umane, concomitent cu moartea semnificativă a celulelor apoptotice și activarea caspazei-8. [88] Cardiomiocitele sunt remarcabil de rezistente la microinjectarea citosolică a citocromului C în comparație cu alte celule, probabil din cauza exprimării scăzute a partenerului său citosol, APAF-1. Cu toate acestea, cardiomiocitele cu deficit de XIAP mor rapid **73** ca răspuns la citocromul C citosolic. [175] IAP survivin îi inhibă apoptoza și reglează diviziunea celulară în vascular [176] și celulele canceroase. [177] Survivina nu se găsește în inimile umane sănătoase în repaus, dar este indusă în cardiomiocitele peri-infarctului după IM și este invers corelată cu apoptoza și cardiopatia cardiomiocitelor. [178] Un studiu oarecum contrastant a raportat recent că supraviețuirea este indusă în miopatia cardio umană, dar reglată în jos după suport hemodinamic de către un dispozitiv de asistență ventriculară stângă. [179] In vitro, micșorarea ARN de interferență a survivinei în cardiomiocitele de șobolan neonatal duce la poliploidizare și oprirea ciclului celular, în timp ce expresia adenovirală forțată inhibă apoptoza și promovează sinteza ADN și progresia ciclului celular.

GESTIONAREA MOARTEI CELULARE ÎN INFARCTUL MIOCARDICII

Regenerarea cardiacă spontană este neglijabilă după leziuni grave. Înțelegerea și manipularea supraviețuirii miocardice la pacienți pare în mod deosebit de dorită pentru a compensa pierderea ireversibilă a celulelor și, în cele din urmă, pentru a păstra integritatea globală a inimii - adică, infarcte mai mici și mai puțină solicitare de remodelare a miocardului intact. Au fost utilizate și sunt dezvoltate o serie de abordări diferite pentru a declanșa exprimarea în timp util a programelor de gene citoprotectoare și pentru a optimiza supraviețuirea cardiomiocitelor și a celulelor vasculare și progenitoare cardiace.

Precondiționare

Inimile expuse la episoade scurte de ischemie dezvoltă o rezistență relativ mai mare la MI și leziuni I/R, un fenomen numit *precondiționare ischemică* (IPC). IPC este cel mai puternic mecanism cardioprotector endogen cunoscut (a se vedea capitolul 24 pentru detalii). Înțelegerea bazelor sale celulare și moleculare poate duce la noi abordări terapeutice pentru a preveni ischemia și a reduce complicațiile acesteia. De obicei, precondiționarea ischemică se realizează prin aplicarea unuia sau mai multor cicluri pe termen scurt (5 până la 30 de minute) de I/R înainte de o întrerupere mai prelungită a fluxului coronarian și a reperfuziunii finale . IPC oferă protecție împotriva oncozei și apoptozei. Inhibă direct caspaza-3 [180] și atenuează încorporarea anexinei V radiomarcate, [161] moartea celulelor apoptotice și dimensiunea infarctului. [181] IPC poate păstra rezerva funcțională a ventriculului stâng și poate crește fluxul sanguin coronarian și perfuzia capilară.

Protecția cardiacă obținută cu IPC este puternică, dar limitată la anumite condiții și ferestre de timp. IPC precoce sau imediată persistă timp de 4 ore după ocluzie, în timp ce IPC întârziat sau tardiv durează până la 72 de ore. IPC tardiv implică reglarea genelor și sinteza proteinelor; IPC timpuriu nu. Captatorii de radicali superoxid și captatorii de radicali hidroxil inhibă beneficiile IPC în miocardul infarctat , sugerând un rol crucial pentru semnalizarea ROS, cu atât mai mult pentru cardioprotecția tardivă și angiogeneza. [182] IPC este mediată de activarea factorilor de transcripție, cum ar fi factorul inductibil de hipoxie-1a (HIF- 1a), [183] NF- κ B, factor de transcripție-IID, traductor de semnal și activator al transcripției (STAT) 3 și SP1. [136] Activarea IPC a NF- κ B este asociată cu cardioprotecția întârziată prin reglarea NOS și creșterea producției de NO, iar inhibarea electivă a NF- κ B crește beneficiile IPC. [184] Dacă aceste efecte sunt mediate predominant prin NOS2 [185] sau activitatea NOS3 este neclară. [186] P -Catenina este, de asemenea, implicată în cardioprotecția IPC și în inducerea Bcl-xL, [187] Bcl-2 și expresia supraviețuirii în inimile de șobolan. [188, 189] IPC este, de asemenea, asociat cu factorul de inducere a apoptozei redus (AIF) mitocondrial-nuclear translocație la reperfuzie. [190] În plus, IPC reglează expresia lui

factori de creștere citoprotectori și angiogenici endoteliali, cum ar fi VEGF. Prin urmare, efectele cardioprotectoare ale IPC pot proveni din exprimarea blocanților endogeni ai deschiderii porilor MPT și a inhibitorilor anticaspazei în cardiomiocite, precum și din creșterea angiogenezei.

Efectele cardioprotectoare ale IPC pot fi imitate în multe feluri. Precondiționarea termică cu temperaturi de până la 42° C acționează prin inducerea expresiei factorului de transcripție 1 șoc termic [180] și creșterea expresiei proteinei de șoc termic (HSP)-70 și HSP-90. Precondiționarea cu opioide și anestezice volatile, inclusiv derivați de

izofluran, induce dioprotecția mașinii în raport cu ROS[191] și activarea [192]NF- κ B. [193]

Postcondiționare

În postcondiționarea ischemică, sincronizarea perioadelor ischemice se face odată ce a avut loc infarctul. Este eficient atunci când este aplicat în câteva minute de la reperfuzie [193, 217] pentru a reduce absorbția anexinei V marcate radio , [161] sugerând o reducere a apoptozei . De asemenea, reduce expresia și activitatea JNK (kinaza terminală c-Jun-NH2) și p38-MAPK (kinaza activată de mitogen), expresia Bax și TNF-a și apoptoza. [98] Postcondiționarea ischemică operează prin inhibarea stresului reticulului endoplasmatic[194] și a crescut expresia Bcl-2 cardiacă. Este mediată parțial de reglarea în sus a calreticulinei mediată de p38-MAPK.[195 196 197 198 199] Prin urmare, activarea p38-MAPK, care pare dăunătoare după infarct, poate ajuta de fapt la promovarea postcondiționării ischemice protectoare.

TERAPIA CELULARĂ REGENERATIVA

(Încercări REPAIR-AMI, BOOST, ASTAMI, Janssen). Rezultatele acestor studii sunt încă subiect de discuție. În general, ele nu au demonstrat beneficii clinice izbitoare; cu toate acestea, a fost raportată o îmbunătățire a fracției de ejecție după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă. [204-206] Aceste beneficii au fost mai evidente la pacienții cu fapte mai severe,[200 201 202 203] dar alte încercări nu au reușit să reproducă astfel de îmbunătățiri. [207, 208] Aceste discrepanțe au fost atribuite diverșilor factori, inclusiv metodele de sortare a celulelor, durata procedurilor de izolare, condițiile de depozitare , momentul și calea de administrare, caracteristicile pacientului și alte probleme tehnice. De asemenea, s-a demonstrat că prezența bolilor cardiovasculare sau a factorilor de risc precum diabetul, obezitatea, fumatul sau dislipidemia ar putea compromite supraviețuirea și funcționarea celulelor progenitoare din nișa lor de origine (măduvă osoasă, țesut adipos) și, de asemenea, în țesuturile țintă. Dacă celulele progenitoare influențează rezistența la apoptoza ischemică sau posedă o valoare terapeutică semnificativă din punct de vedere clinic rămâne de documentat cu date mai definitive.

Timpul de administrare

Cu terapia de reperfuzie actuală, ne-am aștepta ca infuzia celulară timpurie să fie mai eficientă pentru a păstra funcția inimii. Cu toate acestea, revascularizarea prin terapie celulară diferă de recanalizarea mecanică prin faptul că celulele transplantate sunt sensibile la micromediul proapoptotic. Momentul de administrare ar trebui, prin urmare, să fie sincronizat cu atenție pentru a evita activitatea apoptotică ostilă, deoarece celulele progenitoare pot dispărea, împreună cu neutrofilele moarte, celulele endoteliale și fibroblastele stromale de susținere. Îmbunătățirea formării țesutului de granulație prin terapia celulară poate, de asemenea, suprasolicita îndepărtarea fragmentelor apoptotice care trebuie curățate în timpul fazei de remodelare tisulară. Administrarea celulelor progenitoare în timpul fazei inflamatorii acute nu a avut niciun beneficiu în majoritatea studiilor. [207, 208]

Celulele progenitoare ar putea, de asemenea, să nu poată supraviețui atunci când sunt administrate de cicatrici acelulare postinfarct, când capilarele s-au rarefiat. În mod similar, administrarea de mioblaste scheletice la 10 până la 14 zile după IM nu a reușit să producă beneficii și chiar a înrăutățit rezultatul clinic. [196, 197] Rămâne mult de făcut pentru a determina momentul optim pentru livrarea celulelor în timpul proceselor complexe și suprapuse de ischemie, inflamație, oncoză, apoptoză și vindecare în MI (Fig. 9-3).

Supraviețuirea progenitoarelor transplantate versus supraviețuirea celulelor endogene

Moartea celulelor cardiace endogene trebuie să fie distinsă de cea a celulelor progenitoare transplantate. Unele rapoarte au sugerat că un tratament antiapoptotic ar putea crește supraviețuirea celulelor progenitoare și ar fi benefic în MI. Expresia forțată a Bcl-2 antiapoptotic poate conferi rezistență crescută la apoptoza celulelor stem mezenchimale de șobolan, poate stimula secreția de VEGF și poate spori efectele protectoare în terapia celulară.[204] Mai recent, s-a sugerat că precondiționarea hipoxică a celulelor stem mezenchimale din măduva osoasă înainte de transplantul lor în inimile infarctate ar putea stimula expresia HIF-1 și a genelor antiapoptotice, cum ar fi Bcl-2 și Bcl-xL. Precondiționarea hipoxică a celulelor progenitoare îmbunătățește, de asemenea, expresia factorului de creștere proangiogen, incluzând angiopoietină-1, eritropoietina, VEGF și receptorul său, Flk-1, și extinde propria lor supraviețuire in vitro și in vivo. [210, 211]

EPC-urile eliberează un panou de factori de creștere paracrini și citokine care posedă efecte citoprotectoare asupra celulelor vasculare și cardiace, inclusiv VEGF, [165.] IGF-1, EGF și PDGF, an

---

Terapia celulară este văzută ca o posibilă abordare promițătoare pentru protejarea și reconstituirea țesutului cardiac, cu obiectivul ambițios de a restabili celulele contractile și de a înlocui miocitele cardio moarte după IM. [121] Mioblastele scheletice au fost mai întâi administrate la pacienții cu IM subacut. Din motive care nu sunt
complet clare, aceste celule nu au reușit să se regenereze sau să se îmbunătățească
funcția cardiacă și erau aritmogene. [196, 197]

Celulele progenitoare atrag atenția pentru disponibilitatea și potențialul lor de a se diferenția și de a dobândi un fenotip contractil și electrofiziologic. Celulele progenitoare din placenta
sângele din cordonul ombilical și țesuturile adulte, inclusiv măduva osoasă mezen-
chima, țesutul adipos și miocardul au demonstrat potențialul de diferențiere a mușchilor cardiaci. Rezultatele au fost totuși atenuate și multe studii la rozătoare sau la pacienți după IM
a concluzionat că celulele derivate din măduva osoasă și celulele progenitoare din sânge circulante nu erau mai bune decât mioblastele scheletice. [198, 199] Rezultate mai promițătoare au fost raportate recent
pe modele animale cu administrarea concomitentă de mioblaste și celule stem hematopoietice în zonele de graniță și cicatrici de 4 săptămâni-infarcte vechi. [200] S-a emis ipoteza că progenitorii hematopoietici ar putea crește supraviețuirea mioblastelor prin secretare
celulele stem prezintă activitate hemangioblastică bipotențială în timpul
viata adulta. Celulele progenitoare endoteliale adulte (EPC) au originea
Din măduva osoasă și potențial legate de HSC sau hemangioblastele se pot mobiliza, migra către circulația generală și găzduiește locurile de creștere activă a vaselor, un proces numit *vasculogeneză adultă.* [201 *, 203 *] EPC angiogenice au fost identificate în celulele stem mezenchimale ale măduvei osoase și
în alte țesuturi, inclusiv țesutul adipos adult și placentar
celule stem derivate din sângele ombilical. Au fost efectuate mai multe studii clinice care au administrat celule de măduvă osoasă umane nefracționate versus sortate în inimi ischemice.

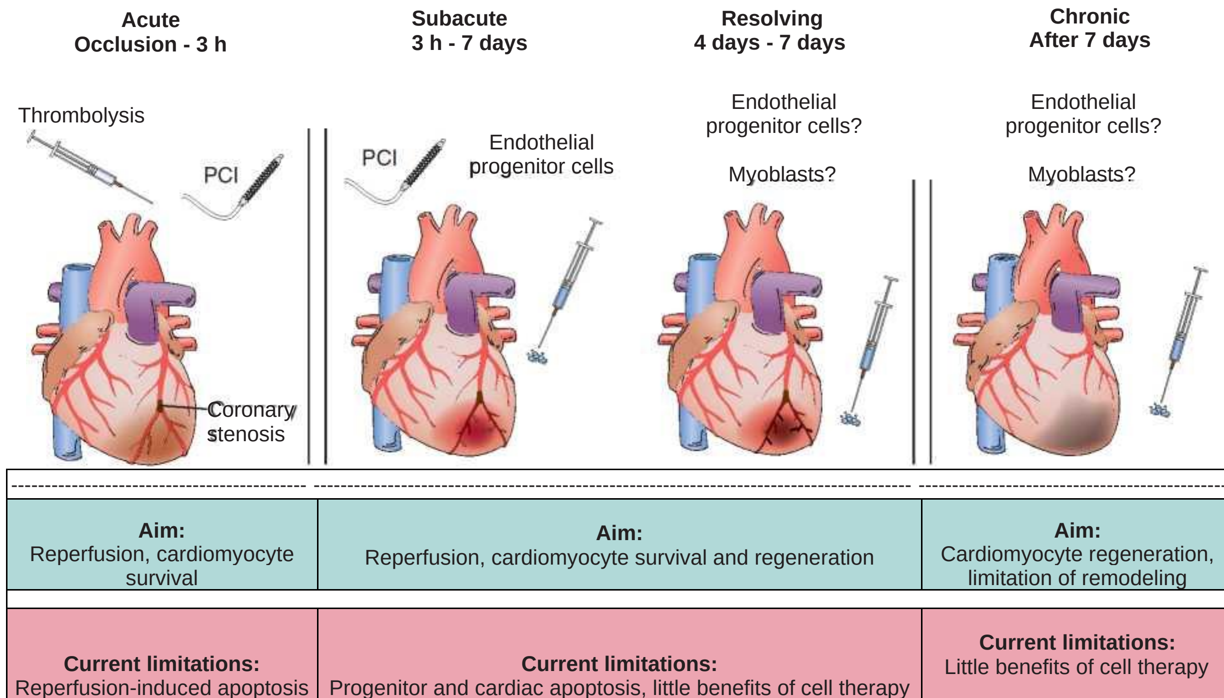


FIGURE 9-3 Potential schedule of cell therapy after acute myocardial infarction. Current primary care for acute myocardial infarction involves the rapid revascularization of culprit-stenosed coronary arteries via thrombolytic agents or transluminal percutaneous angioplasty. The sooner the reperfusion, the better the chance of survival. Maximal benefits are obtained within the first 3 hours after occlusion, when acute inflammation develops. However, sudden reperfusion causes further cardiomyocyte death at this time. When possible, delayed percutaneous coronary intervention (PCI) may be deployed sucessfully for several days after limited stenosis, especially when there is a threat of MI extension. Alternative and complementary therapy have been designed, with debated success, including progenitor cell administration. Endothelial progenitor cells may help revascularize infarcted areas and promote cardiomyocyte survival. Skeletal myoblasts or cardiac progenitor cells may contribute to cardiomyocyte regeneration. However, timing of administration is critical. Progenitor cells delivered before or during the resolution of inflammatory and tissue repair reactions may die without producing benefits. Conversely, progenitor cells inserted in scar tissue may not be able to survive or increase contractility. Further work is needed to regulate cell death and regeneration in acute MI successfully.

efect deosebit de marcat în condiții hipoxice. [212-215] Terapia celulară folosind mioblaste de șobolan care exprimă VEGF a îmbunătățit recuperarea funcției cardiace și a scăzut moartea cardiomiocitelor într-un model de leziune I/R. [216] Transplantul de celule concepute pentru a supraexprima factorul 1 derivat din celulele stromale (SDF-1) în zona de graniță a redus semnificativ remodelarea la șobolani [217] printr-un mecanism care a promovat așezarea celulelor stem în leziunile tratate, sporind neovascularizarea și supraviețuirea miocitelor cardio. [218] Aceste observații susțin conceptul că produsele de secreție ale celulelor progenitoare transplantate sporesc supraviețuirea cardiomiocitelor și a celulelor endoteliale și a altor celule de țesut de granulație. Deși majoritatea EPC-urilor umane transplantate au dispărut în decurs de 1 săptămână într-un studiu al miocardului ischemic imunodeficient de șoarece, factorii de creștere citoprotectori și angiogeni, cum ar fi VEGF, HGF, IGF-1 și SDF-1, au rămas foarte exprimați și secretați de țesutul ischemic al gazdei pentru o perioadă neașteptată de mult timp. [219] Acest lucru a fost asociat cu o scădere de trei ori a apoptozei cardiomiocite și o creștere de 10 ori a proliferării celulare. Un alt studiu a arătat că transplantul de celule stem mezenchimale alogene după MI promovează proliferarea cardiomiocitelor și reduce apoptoza independent de - diferențierea miocardică și proliferarea cardiomiocitelor, [220] sugerând că celulele progenitoare transplantate pot crește supraviețuirea și proliferarea celulelor progenitoare endogene. Acest lucru este susținut în continuare de descoperirea că tratamentul cu SCF, G-CSF și alți factori de creștere poate promova mobilizarea celulelor progenitoare endogene ale măduvei osoase, poate îmbunătăți funcția miocardiană și poate atenua remodelarea ventriculară stângă după MI. [120-122] O corelație clinică se găsește în observația că administrarea celulelor progenitoare ale măduvei osoase poate preveni remodelarea pe termen lung. [208] Prin urmare, anumite celule progenitoare pot promova supraviețuirea cardiomiocitelor endogene prin fazele inflamatorii postischemice și de remodelare tisulară. Ipoteza de bază este că celulele progenitoare eliberează secreții care provoacă reacții specifice de reparare a țesuturilor care persistă după moartea lor. Acest răspuns la terapia celulară va fi influențat de capacitatea țesutului gazdă de a secreta factorii de creștere adecvați și citokinele atunci când celulele progenitoare sunt prezente. În acest sens, intervențiile care ar putea prelungi supraviețuirea supraviețuirii celulelor progenitoare ar putea fi un atu foarte pozitiv.

Micromediul celulelor progenitoare

Micromediul în care celulele progenitoare sunt acasă și ancorează este esențial pentru supraviețuirea și funcționarea lor. Acest mediu poate fi neprietenos, cum ar fi un țesut gazdă care compromite țesuturile și celulele vasculare rezidente sau un loc de activitate proapoptotică intensă sau un stimul toxic. Niciun model animal de I/R nu poate reproduce mecanismele fiziopatologice complexe care implică citokine inflamatorii dereglate, activitate autoimună sau activitate complement, pentru a menționa doar câteva. Așteptarea că EPC-urile vor fi rezistente la apoptoză și foarte proliferative în astfel de situații poate fi astfel inadecvată . Rezistența relativă a celulelor regenerative, fie ele - progenitoare sau vasculare mature, la stimulii apoptotici induși de lipoproteinele oxidate cu densitate joasă, TNF -a sau alți compuși activi rămâne în mare măsură necunoscută. Mai mult, recent am reușit să arătăm că nivelurile umorale

76 factors in the cell transplantation recipient, such as adipo- nectin, condition the success of proangiogenic cell therapy.[221] Furthermore, many drugs, including cyclo-oxygenase (COX)-2 and -1 inhibitors, antiaggregants, antithrombins, statins, and opioids can affect the infarcted heart microenvironment. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells express both COX-1 and COX-2 in vitro. Anti-COX-2 agents such as celecoxib can reduce Akt (protein kinase A) phosphorylation in EPCs, trigger PS externalization, and initiate caspase-3 activation.[222] EPCs may thus become targets for classic COX-2 inhibitors and prevented from participating in vasculogene- sis. In addition, progenitor cells adhere to activated platelets and respond to platelet-released stromal cell-derived factor-1 alpha (SDF-1a), suggesting that platelets could anchor circu- Elating EPCs to ischemic tissues and provide paracrine stimulation for proper homing.[223,224] Common antiplatelet treatment and aggregation inhibitors such as GP2b3a and P2Y12 inhibitors are thus expected to interfere with optimal EPC function.

9 Thus, some of the first-line medication administered to acute coronary syndrome (ACS) and MI patients may not be successfully combined with cell therapy, as currently envisioned by some researchers. On the other hand, statins exert pleio- tropic effects via multiple anti-inflammatory and vasculopro- tective signaling cascades[225]; in EPCs, they stimulate Akt activity, decrease Bim expression and increase resistance to ROS- and TNF-a-induced apoptosis.[212,226]

STUDII PRIVIND REGENERAREA CELULARĂ ŞI APOPTOZA ÎN INFARCTUL MIOCARDICII

O serie de studii investighează acum probleme noi legate de moartea celulelor și de produșii secundari, așa cum s-a discutat în această secțiune.

Eliminarea celulelor moarte

Rata clearance-ului celulelor apoptotice poate fi la fel de importantă ca rata morții celulare pentru a menține homeostazia tisulară. *Lactadherină* [227] sau genele *c-Mer kinazei* [228] sunt două elemente cheie în fagocitoza celulelor apoptotice; inactivarea uneia dintre aceste gene împiedică recunoașterea celulelor apoptotice de către fagocite , ceea ce are ca rezultat acumularea de resturi celulare și creșterea plăcii aterosclerotice, favorizând în același timp dispersarea antigenelor „auto” în țesuturile deteriorate și inflamația autoimună. [229] În schimb, îndepărtarea celulelor apoptotice duce la eliberarea de citokine antiinflamatoare puternice, cum ar fi IL-10 [126] și TGF- Ș 1, [6] care contribuie la rezolvarea inflamației. Astfel, lecția derivată din studiul aterogenezei se poate aplica inimilor infarctate, iar moartea celulelor ar trebui să fie cuplată cu îndepărtarea eficientă și în timp util a resturilor pentru a preveni inflamația secundară în exces. Cât de mult contribuie căile de eliminare a celulelor apoptotice la leziunea MI este încă necunoscut, dar se poate aștepta ca modularea ratelor de fagocitoză să afecteze dimensiunea infarctului și remodelarea ulterioară.

Moartea celulară și produse secundare

Fragmentele de celule moarte și particulele produse de fragmentarea -celulelor apoptotice pot să nu fie lipsite de funcții fiziologice, dar poartă semnale capabile să moduleze inflamația și homeostazia tisulară. O clasă de fragmente de celule moarte numite microparticule (0,2 până la 1 |im în diametru) derivate din celule endoteliale apoptotice sau din EPC sunt capabile să stimuleze proliferarea endotelială, rezistența la apoptoză și formarea tubului pseudocapilar. Produsele secundare de apoptoză pot crește astfel potențialul vasculogen al celulelor progenitoare și pot participa la procesul de reparare în anumite circumstanțe. Microparticulele endoteliale, în moartea și regenerarea celulelor cardiace au fost studiate pe larg în inimile ischemice și reperfuzate în ultimele decenii. Aceste studii au dezvăluit că ischemia și reperfuzia declanșează căi de semnalizare extrem de reglate, ducând la dispariția celulelor și că regenerarea cardiacă spontană este slabă. particular, contain active messenger RNA and lateral transfer of biologic information may modulate vascular cell fate, including survival and differentiation.[230] This adds complexity to the picture of cell survival and death pathways in MI. Similar microparticles can also originate from activated cells.

Secondary Effects of Progenitor Cell Therapy

Despite careful selection and evaluation of progenitor cells for transplantation cell therapy, introduction of progenitor cells may exert a number of putative negative effects that have barely been characterized. Aside from the risks of iatrogenic oncogenesis, which was not reported with progenitor cells in the heart, the administration of undifferentiated cells with high proliferation potential may modify distal pathologic processes. More specifically, bone marrow progenitor cells can penetrate atherosclerotic lesions and promote their growth in situations of ischemia.[231] Hence, bulk delivery of progenitor cells could favor the progression of atherosclerosis in the vasculature of diseased hearts or remote lesions. The artificial introduction of therapeutic cells in diseased tissues can contribute to apoptosis and local accumulation of cell fragments. This underestimated aspect might influence the outcome of cell therapy.

CONCLUSIONS

Numeroși modulatori moleculari și celulari ai morții și regenerării celulare au fost identificați în inimă. Blocarea unui singur mediator al morții celulare în IM are ca rezultat, în marea majoritate a studiilor pe animale, o reducere cu cel mult 50% a dimensiunii infarctului. Acest lucru sugerează că mai multe căi de moarte celulară sunt angajate și reglate încrucișat în inimile infarctate. Este remarcabil faptul că, în ciuda numeroaselor studii pozitive pe animale, niciun medicament antiapoptotic specific sau terapie regenerativă nu ar putea reduce cu succes dimensiunea infarctului la om. Deși diferențele dintre specii pot explica unele dintre aceste eșecuri, o perspectivă mai cuprinzătoare sugerează că ischemia și reperfuzia la oameni pot răspunde la căi moleculare și celulare mai sofisticate. Modularea cu succes a morții celulelor cardiace poate necesita astfel o reglare mai fină decât blocarea directă a unei singure căi. Noile modele terapeutice vor necesita o înțelegere rafinată a compartimentării morții celulare. Metodele inovatoare farmacologice și de livrare a medicamentelor care vizează populații de celule specifice pot ajuta la valorificarea la maximum a cunoștințelor noastre actuale despre moartea celulelor cardiace. Dezvoltarea ulterioară în terapia celulară, cuplată cu manipularea căilor de supraviețuire , poate îndeplini parțial visul final al regenerării cardiace.

Mulțumiri

Această lucrare a fost susținută de un grant de la Agence Nationale pour la Recherche ANR-07-PHYSIO-025-01 acordat Dr. Olivier Blanc-Brude. Centre National pour la Recherche Scientifique (CNRS) a oferit salarii, iar Institut National pour la Sante et la Recherche Medicale (INSERM) a contribuit cu sprijinul general.

REFERINȚE

1. Buja LM: Ischemie miocardică și leziune de reperfuzie. Cardiovasc Pathol 2005; 14:170-175.
2. Anversa P, Kajstura J: Miocitele ventriculare nu sunt diferențiate terminal în inima mamiferelor adulte. Circ Res 1998;83:1-14.

3. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al: Dovada că miocitele cardiace umane se divid după infarct miocardic. N Engl J Med 2001;344:1750-1757.
4. Soonpaa MH, Field LJ: Sondaj de studii care examinează sinteza ADN-ului cardiomiocitelor la mamifere. Circ Res 1998;83:15-26.
5. Frangogiannis NG: Sistemul imunitar și repararea cardiacă. Pharmacol Res 2008;58:88-111.
6. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A și colab.: Macrofagele care au ingerat celule apoptotice in vitro inhibă producția de citokine proinflamatorii prin mecanisme autocrine/paracrine care implică TGF-beta, PGE2 și PAF. J Clin Invest 1998; 101:890-898.
7. Herrmann J, Lerman LO, Lerman A: Ubiquitina și proteinele asemănătoare ubiquitinei în reglarea proteinelor. Circ Res 2007;100:1276-1291.
8. Nishida K, Yamaguchi O, Otsu K: Diafonie între autofagie și apoptoză în bolile de inimă. Circ Res 2008;103:343-351.
9. Terman A, Gustafsson B, Brunk UT: Autofagie, organite și îmbătrânire. J Pathol 2007;211:134-143.
10. Hickson-Bick DL, Jones C, Buja LM: Stimularea biogenezei mitocondriale și a autofagiei de către lipopolizaharide în cardiomiocitul de șobolan neonatal protejează împotriva morții celulare programate. J Mol Cell Cardiol 2008;44:411-418.
11. Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA: Îmbunătățirea macroautofagiei protejează împotriva ischemiei/leziunilor de reperfuzie în miocitele cardiace. J Biol Chem 2006; 281:29776-29787.
12. Matsui Y, Takagi H, Qu X și colab.: Roluri distincte ale autofagiei în inimă în timpul ischemiei și reperfuziei: Rolurile proteinei kinazei activate de AMP și Beclin 1 în mediarea autofagiei. Circ Res 2007;100:914-922.
13. Yan L, Vatner DE, Kim SJ și colab.: Autophagy in chronically ischemic myocardium. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:13807-13812.
14. Hsieh PC, Segers VF, Davis ME și colab: Dovezi dintr-un studiu de cartografiere genetică a destinului că celulele stem reîmprospătează cardiomiocitele mamiferelor adulte după leziuni. Nat Med 2007;13:970-974.
15. Loor G, Schumacker PT: Rolul factorului inductibil de hipoxie în supraviețuirea celulară în timpul ischemiei-reperfuziei miocardice. Cell Death Differ 2008;15:686-690.
16. Bai CG, Liu XH, Liu WQ, Ma DL: Expresia regională a sistemului factorului inductibil de hipoxie (HIF) și asocierea cu reintrarea ciclului celular al cardiomiocitelor după infarct miocardic la șobolani. Heart Vessels 2008;23:193-200.
17. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D și colab.: Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente și susțin regenerarea miocardică. Cell 2003;114:763-776.
18. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD și colab.: Celulele progenitoare cardiace din miocardul adult : Homing, diferențiere și fuziune după infarct. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:12313-12318.
19. Messina E, De Angelis L, Frati G și colab.: Izolarea și extinderea celulelor stem cardiace adulte din inima umană și murină. Circ Res 2004;95:911-921.
20. Leri A, Kajstura J, Anversa P: Celulele stem cardiace și mecanismele de regenerare a miocardului. Physiol Rev 2005;85:1373-1416.
21. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Bolli R: Viața și moartea celulelor stem cardiace: o schimbare de paradigmă în biologia cardiacă. Tiraj 2006;113:1451-1463.
22. Urbanek K, Cesselli D, Rota M și colab: Nișe de celule stem în inima șoarecelui adult. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:9226-9231.
23. Minami E, Laflamme MA, Saffitz JE, Murry CE: Celulele progenitoare extracardiace repopun cele mai mari tipuri de celule în inima umană transplantată. Tiraj 2005;112: 2951-2958.
24. Laflamme MA, Murry CE: Regenerarea inimii. Nat Biotechnol 2005;23:845-856.
25. Theroux P, Ross Jr, Franklin D și colab.: Funcția și dimensiunile miocardice regionale precoce și târziu după infarctul miocardic la câinele neanesteziat. Circ Res 1977;40:158-165.
26. Olivetti G, Quaini F, Sala R și colab: Infarctul miocardic acut la om este asociat cu activarea morții programate a celulelor miocitelor în porțiunea supraviețuitoare a inimii. J Mol Cell Cardiol 1996;28:2005-2016.
27. Kajstura J, Cheng W, Reiss K și colab.: Moartea celulelor miocitelor apoptotice și necrotice sunt variabile independente care contribuie la dimensiunea infarctului la șobolani. Lab Invest 1996; 74:86-107.
28. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, et al: Apoptosis in human acute myocardial infarction . Circulation 1997;95:320-323.
29. Bialik S, Geenen DL, Sasson IE și colab.: Apoptoza miocitelor în timpul infarctului miocardic acut la șoarece se localizează în regiunile hipoxice, dar apare independent de p53. J Clin Invest 1997;100:1363-1372.
29a. Reimer KA, Jennings RB: „Fenomenul frontului de undă” al morții celulelor ischemice miocardice. II. Progresia transmurală a necrozei în cadrul dimensiunii patului ischemic (miocard cu risc) și fluxului colateral. Lab Invest 1979;40:633-644.
30. Buja LM: Modularea răspunsului miocardic la ischemie. Lab Invest 1998;78:1345-1373.
31. Buja LM, Eigenbrodt ML, Eigenbrodt EH: Apoptoză și necroză. Tipuri și mecanisme de bază ale morții celulare. Arch Pathol Lab Med 1993;117:1208-1214.
32. Reed JC: Mecanisme de apoptoză. Am J Pathol 2000;157:1415-1430.
33. Wencker D, Chandra M, Nguyen K și colab.: Un rol mecanic al apoptozei miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. J Clin Invest 2003;111:1497-1504.
34. Guerra S, Leri A, Wang X și colab.: Moartea miocitelor în inima umană în deficiență este dependentă de gen. Circ Res 1999;85:856-866.
35. Takemura G, Ohno M, Hayakawa Y, et al: Rolul apoptozei în dispariția celulelor interstițiale infiltrate și proliferate după infarctul miocardic. Circ Res 1998;82:1130-1138.
36. Kanoh M, Takemura G, Misao J și colab.: Semnificația miocitelor cu etichetare in situ a nick-ului (TUNEL) în inimile cu cardiomiopatie dilatată: nu apoptoză, ci repararea ADN-ului. Circulation 1999;99:2757-2764.
37. Koda M, Takemura G, Kanoh M, et al: Miocite pozitive pentru markeri in situ pentru rupturi de ADN în inimile umane, care sunt hipertrofice, dar nici nu au eșuat, nici dilatate: o manifestare a hipertrofiei cardiace mai degrabă decât a insuficienței. J Pathol 2003;199:229-236.
38. Kostin S, Pool L, Elsasser A și colab.: Miocitele mor prin mecanisme multiple în inimile umane defectuoase. Circ Res 2003;92:715-724.
39. Garg S, Hofstra L, Reutelingsperger C, Narula J: Apoptoza ca țintă terapeutică în miocardul ischemic acut. Curr Opin Cardiol 2003;18:372-377.
40. Takemura G, Fujiwara H: Aspecte morfologice ale apoptozei în bolile de inimă. J Cell Mol Med 2006;10:56-75.
41. Monceau V, Belikova Y, Kratassiouk G, et al: Apoptoza miocitelor în timpul infarctului miocardic acut la șobolani este legată de translocarea sarcolemală precoce a anexinei A5 în zona de graniță. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H965- H971.
42. Sezaki S, Hirohata S, Iwabu A, et al: Trombospondin-1 este indusă în infarctul miocardic la șobolan și inducerea sa este accelerată de ischemie/reperfuzie. Exp Biol Med (Maywood) 2005;230:621-630.
43. Frangogiannis NG, Ren G, Dewald O, et al: Rolul critic al trombospondinei-1 endogene în prevenirea expansiunii vindecării infarctului miocardic. Tiraj 2005;111:2935-2942.
44. Blakytny R, Ludlow A, Martin GE și colab.: Activarea latentă a TGF-beta1 de către trombocite. J Cell Physiol 2004;199:67-76.
45. Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ: Reperfuzia în infarctul miocardic acut: Efectul factorilor de sincronizare și modulare în modelele experimentale. Am J Cardiol 1993;72:13G-21G.
46. Fliss H, Gattinger D: Apoptoza în miocardul de șobolan ischemic și reperfuzat. Circ Res 1996;79:949-956.
47. Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA și colab: Leziunea de reperfuzie induce apoptoza în cardiomiocitele de iepure. J Clin Invest 1994;94:1621-1628.
48. Imahashi K, Schneide MD, Steenbergen C, Murphy E: Expresia transgenică a Bcl-2 modulează metabolismul energetic, previne acidificarea citosolică în timpul ischemiei și reduce leziunile de ischemie/reperfuzie. Circ Res 2004;95:734-741.
49. Ohno M, Takemura G, Ohno A și colab.: Miocitele „apoptotice” din zona de infarct din inimile de iepure pot fi miocite oncotice cu fragmentare ADN: Analiză prin microscopie electronică imunoaur combinată cu etichetarea finală a nickului in situ. Circulation 1998;98:1422-1430.
50. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J: Rolul neutrofilelor în leziunea de reperfuzie a ischemiei miocardice. Cardiovasc Res 1999;43:860-878.
51. Clark-Lewis I, Kim KS, Rajarathnam K, și colab: Relații structură-activitate ale chemokinelor. J Leukoc Biol 1995;57:703-711.
52. Chandraseka B, Smith JB, Freeman GL: Ischemia-reperfuzia miocardului de șobolan activează factorul nuclear-kappaB și induce infiltrarea neutrofilelor prin chemokină CXC indusă de carida lipopolizacă. Tiraj 2001;103:2296-2302.
53. Kaikita K, Hayasaki T, Okuma T și colab: ștergerea țintită a receptorului 2 de chemokine CC atenuează remodelarea ventriculară stângă după infarctul miocardic experimental. Am J Pathol 2004;165:439-447.
54. Dreyer WJ, Michael LH, Nguyen T și colab.: Cinetica eliberării C5a în limfa cardiacă a câinilor care se confruntă cu leziuni de ischemie-reperfuzie ale arterei coronare. Circ Res 1992;71:1518-1524.
55. Monsinjon T, Richard V, Fontaine M: Complementul și implicațiile sale în ischemia/reperfuzia cardiacă: Strategii de inhibare a complementului. Fundam Clin Pharmacol 2001;15:293-306.
56. Fujita T: Evoluția căii lectinei-complement și rolul său în imunitatea înnăscută. Nat Rev Immunol 2002;2:346-353.
57. Birdsall HH, Green DM, Trial J și colab.: Complementul C5a, TGF-beta 1 și MCP-1, în secvență, induc migrarea monocitelor în miocardul canin ischemic în primele una până la cinci ore după reperfuzie. Circulation 1997;95:684-692.
58. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML: Răspunsul inflamator în infarctul miocardic. Cardiovasc Res 2002;53:31-47.
59. Buerke M, Schwertz H, Seitz W și colab.: Noul inhibitor de molecule mici al C1s exercită efecte cardioprotective în leziunile de ischemie-reperfuzie la iepuri. J Immunol 2001;167:5375-5380.
60. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK și colab.: Receptorul complementului uman solubil tip 1: inhibitor in vivo al complementului care suprimă inflamația și necroza miocardică post-ischemică. Science 1990;249:146-151.
61. Investigatorii APEX AMI; Armstrong PW, Granger CB, Adams PX și colab.: Pexelizumab pentru infarctul miocardic acut cu denivelarea ST la pacienții supuși unei intervenții coronariene primare per cutanate: un studiu controlat randomizat. JAMA 2007;297: 43-51.
62. Sun HY, Wang NP, Halkos ME și colab.: Implicarea schimbătorului Na+/H+ în apoptoza cardiomiocitelor neonatale de șobolan indusă de hipoxie/reoxigenare. Eur J Pharmacol 2004;486:121-131.
63. Maekawa N, Abe J, Shishido T și colab.: Inhibarea kinazei S6 ribozomale p90 previne leziunea de reperfuzie cardiacă mediată de schimbător (Na+)-H+. Tiraj 2006;113:2516-2523.
64. Yaniv G, Shilkrut M, Larisch S, Binah O: Peroxidul de hidrogen predispune miocitele ventriculare de șobolan neonatal la apoptoza mediată de Fas. Biochem Biophys Res Commun 2005;336:740-746.
65. Wang P, Chen H, Qin H și colab.: Supraexprimarea cuprului uman, zinc-superoxid dismutază SOD1) previne leziunile postischemice. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:4556-4560.
66. Chen Z, Siu B, Ho YS și colab.: Supraexprimarea MnSOD protejează împotriva ischemiei miocardice/leziunilor de reperfuzie la șoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol 1998;30: 2281-2289.
67. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, et al: Canine miocardic reperfuzie leziune. Reducerea acestuia prin administrarea combinată de superoxid dismutază și catalază. Circ Res 1984;54:277-278.
68. Theroux P, Chaitman BR, Danchin N și colab.: Inhibarea schimbătorului de sodiu-hidrogen cu cariporid pentru a preveni infarctul miocardic în situații ischemice cu risc ridicat . Principalele rezultate ale procesului GUARDIAN. Paznic în timpul ischemiei împotriva necrozei (GUARDIAN) Anchetatorii. Tiraj 2000;102:3032-3038.



69. Frantz S, Kobzik L, Kim YD și colab.: Expresia Toll4 (TLR4) în miocite cardiace în miocardul normal și cu eșec. J Clin Invest 1999;104:271-280.
70. Hua F, Ha T, Ma J și colab.: Protecția împotriva ischemiei miocardice/leziunilor de reperfuzie la șoarecii cu deficiență de TLR4 este mediată printr-un mecanism dependent de fosfoinozitide 3-kinază. J Immunol 2007;178:7317-7324.
71. Oyama J, Blais C Jr, Liu X, și colab: Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient soareci. Tiraj 2004;109:784-789.
72. Shishido T, Nozaki N, Yamaguchi S, și colab: Toll-like receptor-2 modules ventricular remodeling after myocardial infarct. Tiraj 2003;108:2905-2910.
73. Frantz S, Kelly RA, Bourcier T: Rolul TLR-2 în activarea factorului nuclear kappa B prin stresul oxidativ în miocitele cardiace. J Biol Chem 2001;276:5197-5203.
74. Zhu X, Zhao H, Graveline AR și colab.: MyD88 și NOS2 sunt esențiale pentru efectul de supraviețuire mediat de receptorul 4 în cardiomiocite. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H1900-H1909.
75. Chao W, Shen Y, Zhu X și colab: Lipopolizaharidul îmbunătățește supraviețuirea și funcția cardiomiocitelor după privarea de ser. J Biol Chem 2005;280:21997-22005.
76. Ziolo MT, Kohr MJ, Wang H: Semnalizarea oxidului nitric și reglarea funcției miocardice. J Mol Cell Cardiol 2008;45:625-632.
77. Ing DJ, Zang J, Dzau VJ și colab.: Modularea apoptozei miocitelor cardiace induse de citokine prin oxid nitric, Bak și Bcl-x. Circ Res 1999;84:21-33.
78. Wildhir SM, Dudek RR, Suzuki H, Bing RJ: Implicarea sintetazei de oxid nitric inductibil în procesul inflamator al infarctului miocardic. Int J Cardiol 1995;50:253-261.
79. Suzuki H, Wildhirt SM, Dudek RR și colab.: Inducerea apoptozei în infarctul miocardic și relația sa posibilă cu sintaza oxidului nitric în macrofage. Tissue Cell 1996;28:89-97.
80. Balakirev M, Khramtsov VV, Zimmer G: Modularea tranziției permeabilității mitocondriale prin oxid nitric. Eur J Biochem 1997;246:710-718.
81. Balligand JL, Cannon PJ: Sintazele de oxid nitric și mușchiul cardiac. Influențe autocrine și paracrine. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1846-1858.
82. Razavi HM, Hamilton JA, Feng Q: Modularea apoptozei prin oxid nitric: Implicații în ischemia miocardică și insuficiența cardiacă. Pharmacol Ther 2005;106:147-162.
83. Kim YM, Talanian RV, Billiar TR: Oxidul nitric inhibă apoptoza prin prevenirea creșterii activității de tip caspaza-3 prin două mecanisme distincte. J Biol Chem 1997;272:31138-31148.
84. Feng Q, Song W, Lu X și colab.: Dezvoltarea insuficienței cardiace și a defectelor septale congenitale la șoarecii care nu au oxid nitric sintază endotelial. Circulation 2002;106:873-879.
85. Jones SP, Girod WG, Palazzo AJ și colab.: Leziunea miocardică-ischemie-reperfuzie este exacerbată în absența oxidului nitric sintazei celulelor endoteliale. Am J Physiol 1999;276:H1567-H1573.
86. Sumeray MS, Rees DD, Yellon DM: Dimensiunea infarctului și sintetaza oxidului nitric în miocardul murin. J Mol Cell Cardiol 2000;32:35-42.
87. Zingarelli B, Hake PW, Yang Z și colab.: Absența sintetazei de oxid nitric inductibil modulează activarea NF-kappaB și AP-1 indusă de reperfuzie timpurie și îmbunătățește afectarea miocardică. FASEB J 2002;16:327-342.
88. Lyn D, Bao S, Bennett NA și colab.: Ischemia provoacă o expresie coordonată a proteinelor pro supraviețuire în miocardul șoarecelui. SciWorld J 2002;2:997-1003.
89. Bhuiyan MS, Takada Y, Shioda N și colab.: Efectul cardioprotector al sulfatului de vanadil asupra leziunii induse de ischemie/reperfuzie la inima de șobolan in vivo este mediat de activarea proteinei kinazei B și inducerea proteinei inhibitoare FLICE. Cardiovasc Ther 2008;26:10-23.
90. Song W, Lu X, Feng Q: factorul de necroză tumorală-alfa induce apoptoza prin oxid nitric sintaza inductibilă în cardiomiocitele de șoarece neonatal. Cardiovasc Res 2000; 45:595-602.
91. Engel D, Peshock R, Armstrong RC și colab.: Apoptoza miocitelor cardiace provoacă remodelare cardiacă adversă la șoarecii transgenici cu supraexpresie țintită a TNF. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H1303-H1311.
92. Nakagawa M, Takemura G, Kanamori H și colab.: Mecanisme prin care reperfuzia coronariană tardivă atenuează remodelarea cardiacă postinfarct. Circ Res 2008;103: 98-106.
93. Dimmeler S, Breitschopf K, Haendeler J, Zeiher AM: Defosforilarea vizează Bcl-2 pentru degradarea dependentă de ubiquitină: o legătură între apoptozom și calea proteasome. J Exp Med 1999;189:1815-1822.
94. Sun M, Dawood F, Wen WH, et al: activarea excesivă a factorului de necroză tumorală după infarct contribuie la susceptibilitatea rupturii miocardice și a disfuncției ventriculare stângi. Tiraj 2004;110:3221-3228.
95. Berthonneche C, Sulpice T, Boucher F și colab.: Noi perspective asupra rolului patologic al TNF-alfa în disfuncția cardiacă precoce și insuficiența cardiacă ulterioară după infarct la șobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H340-H350.
96. Sugano M, Koyanagi M, Tsuchida K: Transferul genelor in vivo al receptorului 1 al TNF-alfa solubil ameliorează infarctul miocardic. FASEB J 2002;16:1421-1422.
97. Sugano M, Tsuchida K, Hata T, Makino N: Transferul in vivo al genei solubile a receptorului TNF-alfa 1 îmbunătățește funcția cardiacă și reduce dimensiunea infarctului după infarctul miocardic la șobolani. FASEB J 2004;18:911-913.
98. Sun HY, Wang NP, Halkos M și colab.: Postcondiționarea atenuează apoptoza cardiomiocitelor prin inhibarea căilor de semnalizare a proteinei kinazei activate de mitogen JNK și p38 . Apoptosis 2006;11:1583-1593.
99. Monden Y, Kubota T, Tsutsumi T, et al: Receptorii TNF solubili previn apoptoza în celulele infiltrate și promovează ruptura și remodelarea ventriculară după infarctul miocardic. Cardiovasc Res 2007;73:794-805.
100. Kurrelmeyer KM, Michael LH, Baumgarten G și colab.: Factorul de necroză tumorală endogenă protejează miocitul cardiac adult împotriva apoptozei induse de ischemie într-un model murin de infarct miocardic acut. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:5456-5461.
101. Monden Y, Kubota T, Inoue T, et al: factorul de necroză tumorală-alfa este toxic prin receptorul 1 și protector prin receptorul 2 într-un model murin de infarct miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;293:H743-H753.
102. Abbate A, Salloum FN, Vecile E și colab.: Anakinra, un antagonist recombinant al receptorului de interleukină-1 uman, inhibă apoptoza în infarctul miocardic acut experimental. Tiraj 2008;117:2670-2683.
103. Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT și colab: Supraexprimarea antagonistului receptorului de interleukină-1 oferă cardioprotecție împotriva leziunilor ischemie-reperfuzie asociate cu reducerea apoptozei. Tiraj 2001;104:I308-I313.
104. Maekawa N, Wada H, Kanda T și colab: Îmbunătățirea ischemiei miocardice/leziuni de reperfuzie la șoarecii care nu au factor de necroză tumorală-alfa. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1229-1235.
105. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willoughby DA: Posibil nou rol pentru NF-kappaB în rezolvarea inflamației. Nat Med 2001;7:1291-1297.
106. Frantz S, Hu K, Bayer B și colab: Absența subunității NF-kappaB p50 îmbunătățește insuficiența cardiacă după infarctul miocardic. FASEB J 2006;20:1918-1920.
107. Misra A, Haudek SB, Knuefermann P și colab.: Factorul nuclear-kappaB protejează miocitul cardiac adult împotriva apoptozei induse de ischemie într-un model murin de infarct miocardic acut. Tiraj 2003;108:3075-3078.
108. Peri G, Introna M, Corradi D, et al: PTX3, o pentraxină lungă prototip, este un indicator precoce al infarctului miocardic acut la om. Circulation 2000;102:636-641.
109. Mantovani A, Muzio M, Ghezzi P, și colab.: Regulament of inhibitory pathways of the interleukin-1 system. Ann NY Acad Sci 1998;840:338-351.
110. Salio M, Chimenti S, De Angelis N și colab.: Funcția cardioprotectivă a lungi-pentraxinei PTX3 în infarctul miocardic acut. Tiraj 2008;117:1055-1064.
111. Nakajima H, Yanase N, Oshima K și colab.: Expresia îmbunătățită a ligandului care induce apoptoza TRAIL în celulele mononucleare după infarctul miocardic. Jpn Heart J 2003;44:833-844.
112. Woller KC, Drexler H: Rolul interleukinei-6 în inima în deficiență. Heart Fail Rev 2001;6:95-103.
113. Liao Z, Brar BK, Cai Q, et al: Cardiotrophin-1 (CT-1) poate proteja inima adultului de leziuni atunci când este adăugat atât înainte de ischemie, cât și la reperfuzie. Cardiovasc Res 2002;53:902-910.
114. Zou Y, Takano H, Mizukami M, et al: factorul inhibitor de leucemie îmbunătățește supraviețuirea cardiomiocitelor și induce regenerarea miocardului după infarctul miocardic . Circulation 2003;108:748-753.
115. Gritman K, Van Winkle DM, Lorentz CU și colab: Lipsa cardiotrofinei-1 modifică expresia ARNm a interleukinei-6 și a factorului inhibitor de leucemie, dar nu afectează răspunsul la leziuni cardiace. Cytokine 2006;36:9-16.
116. Fuchs M, Hilfiker A, Kaminski K și colab.: Rolul interleukinei-6 pentru remodelarea LV și supraviețuirea după infarctul miocardic experimental. FASEB J 2003;17:2118-2120.
117. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Ren G și colab.: Expresia MCSF este indusă în vindecarea infarctelor miocardice și poate regla fenotipul monocitelor și celulelor endoteliale. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H483-H492.
118. Harada M, Qin Y, Takano H, et al: G-CSF previne remodelarea cardiacă după infarctul miocardic prin activarea căii Jak-Stat în cardiomiocite. Nat Med 2005;11:305-311.
119. Abdel-Latif A, Bolli R, Zuba-Surma EK, et al: Terapia cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite pentru repararea cardiacă după infarctul miocardic acut: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am Heart J 2008;156:216-226.
120. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Celulele de măduvă osoasă mobilizate repară inima infarctată, îmbunătățind funcția și supraviețuirea. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98: 10344-10349.
121. Wollert KC, Drexler H: Aplicații clinice ale celulelor stem pentru inimă. Circ Res 2005;96:151-163.
122. Vandervelde S, van Luyn MJ, Tio RA, Harmsen MC: Factori de semnalizare în repararea mediată de celule stem a miocardului infarct. J Mol Cell Cardiol 2005;39:363-376.
123. Lehrke S, Mazhari R, Durand DJ, et al: Îmbătrânirea afectează efectul benefic al factorului de stimulare a coloniilor de granulocite și al factorului de celule stem asupra remodelării post-infarct miocardic. Circ Res 2006;99:553-560.
124. Okazaki T, Ebihara S, Asada M și colab: Factorul de stimulare a coloniilor de macrofage îmbunătățește funcția cardiacă după leziuni ischemice prin inducerea producției de factor de creștere endotelial vascular și supraviețuirea cardiomiocitelor. Am J Pathol 2007;171:1093-1103.
125. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML și colab.: IL-10 este indusă în miocardul reperfuzat și poate modula reacția la leziune. J Immunol 2000;165: 2798-2808.
126. Chung EY, Liu J, Homma Y și colab.: Expresia interleukinei-10 în macrofage în timpul fagocitozei celulelor apoptotice este mediată de proteinele homeodomeniului Pbx1 și Prep 1. Immunity 2007;27:952-964.
127. Ikeuchi M, Tsutsui H, Shiomi T și colab: Inhibarea semnalizării TGF-beta exacerbează disfuncția cardiacă precoce, dar previne remodelarea tardivă după infarct. Cardiovasc Res 2004;64:526-535.
128. Dean RG, Balding LC, Candido R și colab.: Factorul de creștere a țesutului conjunctiv și fibroza cardiacă după infarct miocardic. J Histochem Cytochem 2005;53:1245-1256.
129. Bujak M, Frangogiannis NG: Rolul semnalizării TGF-beta în infarctul miocardic și remodelarea cardiacă. Cardiovasc Res 2007;74:184-195.
130. Lefer AM, Tsao P, Aoki N, Palladino MA Jr: Medierea cardioprotecției prin transformarea factorului de creștere-beta. Science 1990;249:61-64.
131. Okada H, Takemura G, Kosai K și colab.: Terapia genică postinfarct împotriva semnalului transformator al factorului de creștere-beta modulează dinamica țesutului infarctului și atenuează remodelarea ventriculului stâng și insuficiența cardiacă. Tiraj 2005;111:2430-2437.
132. Hao J, Ju H, Zhao S, și colab: Creșterea expresiei Smads 2, 3 și 4, decorină și TGF-beta în faza cronică a vindecării cicatricii infarctului miocardic. J Mol Cell Cardiol 1999;31:667-678.
133. Bujak M, Ren G, Kweon HJ și colab: Rolul esențial al Smad3 în vindecarea infarctului și în patogeneza remodelării cardiace. Tiraj 2007;116:2127-2138.
134. Zymek P, Nah DY, Bujak M, et al: Interleukin-10 nu este un regulator critic al vindecării infarctului și remodelării ventriculare stângi. Cardiovasc Res 2007;74:313-322.
135. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al: Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarct. N Engl J Med 2000;342:626-633.

136. Fukuda S, Kaga S, Sasaki H și colab.: Semnalul angiogenic declanșat de stresul ischemic induce repararea miocardică la șobolan în timpul infarctului cronic. J Mol Cell Cardiol 2004;36:547-559.
137. Sandhu R, Teichert-Kuliszewska K, Nag S, și colab.: Reglarea reciprocă a angiopoietinei-1 și angiopoietinei-2 în urma infarctului miocardic la șobolan. Cardiovasc Res 2004;64:115-124.
138. Vela D, Buja LM: În căutarea Sfântului Graal cardiovascular: Regenerarea miocardică a mamiferelor. Cardiovasc Pathol 2008;17:1-5.
139. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M și colab: Evaluarea distribuției tisulare a celulelor progenitoare endoteliale umane transplantate prin marcare radioactivă. Tiraj 2003;107:2134-2139.
140. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B și colab.: Miofibroblaste și mecano-reglarea remodelării țesutului conjunctiv. Nat Rev Mol Cell Biol 2002;3:349-363.
141. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al: A. Fibrocitele circulante definesc o nouă subpopulație de leucocite care mediază repararea țesuturilor. Mol Med 1994;1:71-81.
142. Cheng W, et al: Moartea programată a celulelor miocitelor afectează miocardul viabil după infarct la șobolani. Exp Cell Res 1996;226:316-327.
143. Zymek P, Bujak M, Chatila K și colab: Rolul semnalizării factorului de creștere derivat din trombocite în vindecarea infarctelor miocardice. J Am Coll Cardiol 2006;48:2315-2323.
144. Squires CE, Escobar GP, Payne JF și colab.: Funcția fibroblastă alterată în urma infarctului miocar. J Mol Cell Cardiol 2005;39:699-707.
145. Desmouliere A, Redard M, Darby I, Gabbiani G: Apoptoza mediază scăderea celularității în timpul tranziției dintre țesutul de granulație și cicatrice. Am J Pathol 1995;146:56-66.
146. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J: Apoptoza miocardică și precondiționarea ischemică. Cardiovasc Res 2002;55:438-455.
147. Hayakawa K, Takemura G, Kanoh M, et al: Inhibarea apoptozei celulelor țesutului de granulație în timpul etapei subacute a infarctului miocardic îmbunătățește remodelarea și disfuncția cardiacă în stadiul cronic. Tiraj 2003;108:104-109.
148. Danial NN, Korsmeyer SJ: Moartea celulară: puncte critice de control. Cell 2004;116:205-219.
149. Crow MT, Mani K, Nam YJ, Kitsis RN: Calea morții mitocondriale și apoptoza miocitelor cardiace. Circ Res 2004;95:957-970.
150. Peter ME: Partea inversă a lui FLIP. Biochem J 2004;382.
151. Davidson SM, Stephanou A, Latchman DS: FLIP protejează cardiomiocitele de apoptoza indusă de ischemie/reoxigenare simulată, așa cum s-a demonstrat prin tăcere indusă de ac de păr scurt (shRNA) a ARNm FLIP. J Mol Cell Cardiol 2003; 35:1359-1364.
152. Scorrano L, Oakes SA, Opferman JT, et al: BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca^{2+}: A control point for apoptosis. Science 2003;300:135-139.
153. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ: Bcl-2 heterodimerizează in vivo cu un omolog conservat, Bax, care accelerează moartea celulară programată. Cell 1993;74:609-619.
154. Wei MC, Zong WX, Cheng EH și colab.: Proapoptotic BAX și BAK: O poartă necesară pentru disfuncția mitocondrială și moarte. Science 2001;292:727-730.
155. Cheng EH, Wei MC, Weiler S și colab.: BCL-2, BCL-X(L) sechestrează moleculele exclusiv din domeniul BH3 care previn apoptoza mitocondrială mediată de BAX și BAK. Mol Cell 2001;8:705-711.
156. Riedl SJ, Salvesen GS: Apoptozomul: platforma de semnalizare a morții celulare. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8:405-413.
157. Hochhauser E, Kivity S, Offen D și colab.: Ablația cu Bax protejează împotriva leziunilor miocardice-ischemie-reperfuzie la șoarecii transgenici. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;284:H2351-H2359.
158. Donath S, Li P, Willenbockel C; Rețeaua germană de insuficiență cardiacă: represorul apoptozei cu domeniu de recrutare a caspazei este necesar pentru cardioprotecție ca răspuns la stresul biomecanic și ischemic. Tiraj 2006;113:1203-1212.
159. Vande Velde C, Cizeau J, Dubik D și colab.: BNIP3 și controlul genetic al morții celulare asemănătoare necrozei prin porul de tranziție a permeabilității mitocondriale. Mol Cell Biol 2000;20:5454-5468.
160. Huang JQ, Radinovic S, Rezaiefar P, Black SC: Reducerea in vivo a dimensiunii infarctului miocardic de către un inhibitor de caspază administrat după debutul ischemiei. Eur J Pharmacol 2000;402:139-142.
161. Taki J, Higuchi T, Kawashima A și colab.: Efectul postcondiționării asupra absorbției miocardice a 99mTc-anexin-V: Comparație cu precondiționarea ischemică și tratamentul cu inhibitor de caspază. J Nucl Med 2007;48:1301-1317.
162. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y: Atenuarea leziunii ischemiei/reperfuziei la șobolani de către un inhibitor de caspază. Circulation 1998;97:276-281.
163. Holly TA, Drincic A, Byun Y, et al: Inhibarea caspazei reduce moartea celulelor miocitelor induse de ischemia miocardică și reperfuzie in vivo. J Mol Cell Cardiol 1999;31:1709-1715.
164. Hayakawa Y, Chandra M, Miao W, et al: Inhibarea apoptozei miocitelor cardiace îmbunătățește funcția cardiacă și elimină mortalitatea în cardiomiopatia peripartum a șoarecilor transgenici Galpha(q). Tiraj 2003;108:3036-3041.
165. Zong WX, Li C, Hatzivassiliou G și colab.: Bax și Bak se pot localiza în reticulul endoplasmatic pentru a iniția apoptoza. J Cell Biol 2003;162:59-69.
166. Pinton P, Ferrari D, Magalhães P, et al: Reduced loading of intracellular Ca(2+) stores and downregulation of capacitive Ca(2+) influx in Bcl-2-overexpressing cells. J Cell Biol 2000;148:857-862.
167. Foyouzi-Youssefi R, Arnaudeau S, Borner C, et al: Bcl-2 scade concentrația de $Ca^{2+ liber}$ în reticulul endoplasmatic. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:5723-5728.
168. Nakagawa T, Yuan J: Discuție între două familii de cistein proteaze. Activarea caspazei-12 de către calpaină în apoptoză. J Cell Biol 2000;150:887-894.
169. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N și colab.: Caspaza-12 mediază apoptoza specifică reticulului endoplasmatic și citotoxicitatea prin beta-amiloid. Nature 2000;403:98-103.
170. Chen M, Won DJ, Krajewski S, Gottlieb RA: Calpaină și mitocondrii în leziunea de ischemie/reperfuzie. J Biol Chem 2002;277:29181-29186.
171. Tamm I, Wang Y, Sausville E și colab.: Supraviețuirea proteinei din familia IAP inhibă activitatea caspazei **-79** și apoptoza induse de medicamentele Fas (CD95), Bax, caspaze-s și anticancer. Cancer Res 1998;58:5315-5320.
172. O'Connor DS, Grossman D, Plescia J și colab.: Reglarea apoptozei la diviziunea celulară prin fosforilarea p34cdc2 a survivinei. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97: 13103-13107.
173. Blanc-Brude OP, Mesri M, Wall NR și colab.: țintirea terapeutică a căii de supraviețuire în cancer: inițierea apoptozei mitocondriale și suprimarea angiogenezei asociate tumorii. Clin Cancer Res 2003;9:2683-2692.
174. Liu HR, Gao E, Hu A și colab: Rolul Omi/HtrA2 în moartea celulelor apoptotice după ischemia și reperfuzia miocardică. Tiraj 2005;111:90-96.
175. Potts MB, Vaughn AE, McDonough H și colab.: Nivelurile reduse de Apaf-1 în cardiomiocite implică reglarea strictă a apoptozei de către XIAP endogen. J Cell Biol 2005; 171:925-930.
176. Blanc-Brude OP, Yu J, Simosa H și colab.: Inhibitorul supraviețuirii proteinei apoptozei reglează leziunea vasculară. Nat Med 2002;8:987-994.
177. Altieri DC: Cazul pentru supraviețuire ca regulator al dinamicii microtubulilor și al deciziilor de moarte celulară. Curr Opin Cell Biol 2006;18:609-615.
178. Santini D, Abbate A, Scarpa S și colab.: Supraviețuirea infarctului miocardic acut: expresia supraviețuirii în cardiomiocite viabile după infarct. J Clin Pathol 2004;57: 1321-1334.
179. Levkau B, Schafers M, Wohlschlaeger J, et al: Survivin determină funcția cardiacă prin controlul numărului total de cardiomiocite. Tiraj 2008;117:1583- 1593.
180. Zou Y, Zhu W, Sakamoto M, et al: factorul de transcripție 1 de șoc termic protejează miocitele cardio de leziuni de ischemie/reperfuzie. Tiraj 2003;108:3024-3030.
181. Maulik N, Engelman RM, Rousou JA și colab.: Precondiționarea ischemică reduce toza apop prin reglarea genei anti-moarte Bcl-2. Tiraj 1999;100:II369-II375.
182. Maulik N: Speciile reactive de oxigen conduc angiogeneza miocardică? Antioxid Redox Signal 2006;8:2161-2168.
183. Cai Z, Zhong H, Bosch-Marce M, et al: Pierderea completă a cardioprotecției induse de precondiționare ischemică la șoareci cu deficiență parțială de HIF-1 alfa. Cardiovasc Res 2008;77:463-470.
184. Xuan YT, Tang XL, Banerjee S și colab.: Factorul nuclear-kappaB joacă un rol esențial în faza târzie a precondiționării ischemice la iepurii conștienți. Circ Res 1999;84:1095-1099.
185. Chen CH, Chuang JH, Liu K, Chan JY: Oxidul nitric declanșează protecția cardiacă indusă de precondiționarea anestezică întârziată prin activarea factorului nuclear-kappaB și reglarea pozitivă a sintetazei de oxid nitric inductibil. Soc 2008;30:241-249.
186. Rui T, Cepinskas G, Feng Q, Kvietys PR: Precondiționarea întârziată în miocitele cardiace în ceea ce privește dezvoltarea unui fenotip proinflamator: Rolul SOD și NOS. Cardiovasc Res 2003;59:901-911.
187. Pacher P, Csordas G, Hajnoczky G: Mitocondrial Ca(2+) de semnalizare și apoptoză cardiacă . Biol Signals Recept 2001;10:200-223.
188. Kaga S, Zhan L, Altaf E, Maulik N: Glicogen sinteta kinaza-3beta/beta-catenina promovează semnalizarea angiogenică și anti-apoptotică prin inducerea expresiei VEGF, Bcl-2 și supraviețuire în miocardul precondiționat ischemic de șobolan. J Mol Cell Cardiol 2006;40:138-147.
189. Thirunavukkarasu M, Han Z, Zhan L și colab.: Adeno-sh-beta-catenina elimină cardioprotecția mediată de precondiționarea ischemică prin reglarea în jos a genelor sale țintă VEGF, Bcl-2 și supraviețuirea în miocardul ischemic de șobolan. Antioxid Redox Signal 2008;10:1475-1484.
190. Kim GT, Chun YS, Park JW, Kim MS: Rolul factorului de inducere a apoptozei în moartea celulelor miocardice prin ischemie-reperfuzie. Biochem Biophys Res Commun 2003;309: 619-624.
191. Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M și colab: Precondiționare cardiacă indusă de anestezic volatil. J Anesth 2007;21:212-219.
192. Chen CH, Liu K, Chan JY: Precondiționarea anestezică conferă cardioprotecție acută prin reglarea superoxidului dismutazei de mangan și păstrarea activității enzimelor respiratorii mitocondriale. Soc 2008;29:300-308.
193. Kin H, Zhao ZQ, Sun HY și colab.: Postcondiționarea atenuează leziunea de reperfuzie a ischemiei miocardice prin inhibarea evenimentelor din primele minute ale reperfuziei. Cardiovasc Res 2004;62:74-85.
194. Liu XH, Zhang ZY, Sun S, Wu XD: Postcondiționarea ischemică protejează miocardul de leziuni de ischemie/reperfuzie prin atenuarea stresului reticulului endoplasmatic. Soc 2008;30:422-427.
195. Wu X, Liu X, Zhu X, Tang C: Precondiționarea hipoxică induce cardioprotecție întârziată prin reglarea calreticulinei mediată de p38 MAPK. Shock 2007;27: 572-577.
196. Hagege AA, Marolleau JP, Vilquin JT, et al: Skeletal myoblast transplantation in isch emic heart failure: Long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. Circula tion 2006;114:I108-I113.
197. Menasche P, Alfieri O, Janssens S, et al: The Myoblast Autologus Greft in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) Trial: Primul studiu randomizat controlat cu placebo al transplantului mioblastic. Tiraj 2008;117:1189-1200.
198. Assmus B, Schachinger V, Teupe C și colab: Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarct TOPCARE-AMI. Circula tion 2002;106:3009-3017.
199. Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N și colab.: Comparație între mioblastele scheletice umane și progenitorii CD133+ derivati din măduva osoasă pentru repararea miocardului infarct. J Am Coll Cardiol 2004;44:458-463.
200. Bonaros N, Rauf R, Werner E și colab.: Neoangiogeneza după transplantul combinat de mioblaste scheletice și progenitori angiopoietici duce la creșterea grefei celulare și la rate mai mici de apoptoză în insuficiența cardiacă ischemică. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008;7:249-255.
201. Shi Q, Rafii S, Wu MH și colab.: Dovezi pentru celulele endotice derivate din măduva osoasă circulante. Blood 1998;92:362-367.

202. Choi K, Kennedy M, Kazarov A și colab: Un precursor comun pentru celulele hematopoietice și endoteliale. Development 1998;125:725-732.
203. Carmeliet P: Mecanisme de angiogeneză și arteriogeneză. Nat Med 2000;6: 389-395.
204. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A și colab.: Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2006;355:1210-1221.
205. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, și colab.: Rezultat clinic îmbunătățit după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut : rezultatele finale pe 1 an ale studiului REPAIR-AMI. Eur Heart J 2006;27:2775-2783.
206. Meyer GP, Wollert KC, Drexler H: Terapia cu celule stem: O nouă perspectivă în tratamentul pacienților cu infarct miocardic acut. Eur J Med Res 2006;11:439-446.
207. Lunde K, Solheim S, Aakhus S și colab.: Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare de măduvă osoasă în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2006;355:1199-1209.
208. Janssens S, Dubois C, Bogaert J și colab.: Transfer autolog de celule stem derivate din măduva osoasă la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: studiu controlat, dublu-orb, randomizat. Lancet 2006;367:113-121.
209. Li W, Ma N, Ong LL și colab.: MSC-urile proiectate cu Bcl-2 au inhibat apoptoza și au îmbunătățit funcția cardiacă. Stem Cells 2007;25:2118-2127.
210. Hu X, Yu SP, Fraser JL și colab: Transplantul de celule stem mezenchimale precondiționate de hipoxie îmbunătățește funcția cardiacă infarctată prin supraviețuirea sporită a celulelor implantate și angiogeneza. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:799-808.
211. Li JH, Zhang N, Wang JA: Îmbunătățirea potenței anti-apoptotice și antiI/Remodeling a celulelor stem mezenchimale din măduva osoasă prin precondiționare anoxică în miopatia cardio diabetică. J Endocrinol Invest 2008;31:103-110.
212. Urbich C, Aicher A, Heeschen C și colab.: Factorii solubili eliberați de celulele progenitoare endoteliale promovează migrarea celulelor endoteliale și a celulelor progenitoare rezidente cardiace. J Mol Cell Cardiol 2005;39:733-742.
213. Gnecchi M, He H, Liang OD și colab: Acțiunea paracrină reprezintă o protecție marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med 2005;11: 367-368.
214. Uemura R, Xu M, Ahmad N, Ashraf M: Celulele stem din măduva osoasă previn remodelarea ventriculului stâng a inimii ischemice prin semnalizare paracrină. Circ Res 2006; 98:1414-1421.
215. Takahashi M, Li TS, Suzuki R și colab.: Citokinele produse de celulele măduvei osoase pot contribui la îmbunătățirea funcțională a inimii infarctate prin protejarea cardiomiocitelor de leziuni ischemice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H886-H893.
216. Suzuki K, Murtuza B, Smolenski RT și colab.: Transplant de celule pentru tratamentul infarctului miocardic acut folosind mioblaste scheletale care exprimă factorul de creștere endotelial vascular. Tiraj 2001;104:I207-I212.
217. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB și colab.: Efectul factorului 1 derivat din celulele stromale asupra regenerării celulelor stem și a țesuturilor în cardiomiopatia ischemică. Lancet 2003;362:697-703.
218. Zhang M, Mal N, Kiedrowski M și colab: Exprimarea SDF-1 de către celulele stem mezenchimale are ca rezultat sprijinul trofic al miocitelor cardiace după infarctul miocardic. FASEB J 2007;21:3197-3207.
219. Cho HJ, Lee N, Lee JY și colab: Rolul țesuturilor gazdă pentru efecte umorale susținute după transplantul de celule progenitoare endoteliale în inima ischemică. J Exp Med 2007;204:3257-3269.
220. Mazhari R, Hare JM: Mecanisme de acțiune ale celulelor stem mezenchimale în repararea cardiacă: potențiale influențe asupra nișei celulelor stem cardiace. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4 (Suppl 1):S21-S26.
221. Eren P, Camus S, Matrone G și colab: Adiponectinemia controlează terapia celulară pro-angiogenă. Stem Cells 2009;27:2712-2721.
222. Colleselli D, Bijuklic K, Mosheimer BA, Kahler CM: Inhibarea ciclooxigenazei (COX)-2 afectează proliferarea celulelor progenitoare endoteliale. Exp Cell Res 2006;312: 2933-2941.
223. Massberg S, Konrad I, Schurzinger K și colab.: Trombocitele secretă factorul 1 alfa derivat din celulele stromale și recrutează celule progenitoare derivate din măduva osoasă la trombi arteriali in vivo. J Exp Med 2006;203:1221-1233.
224. Rafii DC, Psaila B, Butler J, et al: Reglarea vasculogenezei prin recrutarea mediată de trombocite a celulelor derivate din măduva osoasă. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28: 217-222.
225. Martinez-Gonzalez J, Badimon L: Influența utilizării statinei asupra funcției endoteliale: de la bancă la clinici. Curr Pharm Des 2007;13:1771-1786.
226. Henrich D, Seebach C, Wilhelm K, Marzi I: Doza mare de simvastatină reduce apoptoza indusă de TNF-alfa a celulelor progenitoare endoteliale, dar nu reușește să prevină apoptoza indusă de IL-1beta in vitro. J Surg Res 2007;142:13-19.
227. Ait-Oufella H, Kinugawa K, Zoll J și colab.: Deficiența de lactadherină duce la acumularea de celule apoptotice și ateroscleroza accelerată la șoareci. Tiraj 2007;115: 2168-2177.
228. Ait-Oufella H, Pouresmail V, Simon T și colab.: Semnalizarea defectuoasă a receptorului mer tirozin kinazei în celulele măduvei osoase promovează acumularea de celule apoptotice și accelerează ateroscleroza. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1429-1431.
229. Girkontaite I, Urbonaviciute V, Maseda D și colab.: Celulele apoptotice suprimă selectiv interferonul gamma citokinei Th1 în celulele mononucle din sângele periferic uman stimulate și schimbă echilibrul Th1/Th2 către Th2. Autoimmunity 2007;40: 327-330.
230. Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R și colab.: Microveziculele derivate din celulele progenitoare endoteliale activează un program angiogenic în celulele endoteliale printr-un transfer orizontal de ARNm. Blood 2007;110:2440-2448.
231. Silvestre JS, Gojova A, Brun V, și colab.: Transplantul de celule mononucleare derivate din măduva osoasă la șoarecii ischemic apolipoprotein E-knockout accelerează ateroscleroza fără a modifica compoziția plăcii. Tiraj 2003;108:2839-2842.

CHAPTER 10

Pharmacogenomics

Simon de Denus, Catherine Labbe, Michael S. Phillips, Jean-Claude Tardif, and John D. Rioux

Boala cardiovasculară (BCV) rămâne principala cauză de mortalitate în lume, cu peste 15 milioane de decese în fiecare an. Odată cu creșterea actuală a obezității și a altor factori de risc cardiovascular în populația generală, se anticipează că vom observa o creștere suplimentară a incidenței bolilor de inimă în următoarele decenii, ceea ce va duce la o creștere a mortalității și morbidității legate de BCV și la o povară sporită asupra sistemului de sănătate.

Tratamentul farmacologic al sindromului coronarian acut (SCA) și prevenirea secundară a bolii coronariene (CAD) au devenit mai complexe ca urmare a multor studii clinice care demonstrează reducerea evenimentelor cardiovasculare majore prin utilizarea mai multor clase de medicamente , inclusiv agenți antiplachetari (de exemplu, aspirina, clopidogrel, inhibitori glicoproteinei IIb/IIIa [GPIIb) (de exemplu, streptokinaza, alteplază), anticoagulante (de exemplu, heparină, heparină cu greutate moleculară mică , fondaparinux), precum și statine și inhibitori neurohormonali (de exemplu, beta-blocante și - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [IECA]). În plus, mulți pacienți au mai mulți factori de risc (inclusiv dislipidemie, hipertensiune arterială și diabet) care sunt tratați cu o serie de medicamente , ridicând probleme de siguranță legate de interacțiunile medicamentoase și de reacțiile adverse la medicamente (RAM). Cu toate acestea, deși eficacitatea și siguranța acestor medicamente în anumite populații au fost demonstrate, în prezent există doar date limitate disponibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru a identifica pacienții specifici care beneficiază de aceste medicamente (răspunzători), cei care necesită strategii alternative de dozare sau cei care prezintă un risc mai mare de a prezenta reacții adverse.

RAM reprezintă o cauză principală de mortalitate , morbiditate și cost. [1,2] Dovezile crescânde au demonstrat că sângerarea secundară tratamentului SCA cu agenți antiplachetari, anticoagulante sau fibrinolitice afectează negativ prognosticul pacienților. [3] Prin urmare, identificarea predictorilor acestui ADR a devenit un obiectiv important al cercetării. Mai mult, nu există un marker cunoscut care să poată identifica în mod fiabil pacienții cu cea mai mare probabilitate de a prezenta reacții adverse rare, dar devastatoare, idiosincrazice de la multe dintre medicamentele utilizate în tratamentul și - prevenirea secundară a SCA (de exemplu, trombocitopenie indusă de heparină, angioedem indus de IECA, miotoxicitate indusă de statine). Astfel, deși s-au făcut progrese semnificative în tratamentul BCV, medicii și factorii de decizie în domeniul medicamentelor recunosc importanța dezvoltării de strategii eficiente pentru a aborda problemele de eficacitate a medicamentelor și pentru a reduce ADR rezultate din tratamentul BCV.

Vârsta, sexul, etnia, greutatea și funcția renală și hepatică sunt modulatori cunoscuți ai farmacocineticii medicamentului - ceea ce face corpul medicamentului (relația dintre doza de medicament și concentrația plasmatică) și farmacodinamică - ceea ce face medicamentul asupra organismului (relația dintre concentrația plasmatică și efectul medicamentului). Cu toate acestea, ele explică doar o fracțiune limitată a variabilității intersubiecți a răspunsului la medicamente. [4] Factorii genetici pot contribui, de asemenea, la această variabilitate între subiecte. Unii au estimat că 20% până la 95% din această variabilitate poate fi atribuită factorilor genetici. [5] Având în vedere datele extinse care susțin impactul variațiilor genetice asupra metabolismului multor medicamente utilizate în tratamentul și prevenirea secundară a SCA și ereditabilitatea multor ținte medicamentoase, [6-10] factori genetici pot contribui semnificativ la variabilitatea intersubiecți observată în răspunsul la farmacoterapia SCA. Domeniul farmacogenomicii își propune să descopere acești determinanți genetici pentru a identifica indivizii care sunt cel mai probabil să răspundă, să experimenteze o reacții adverse sau să beneficieze de un regim de dozare alternativ pentru un anumit medicament. [11] Înțelegerea genelor care influențează eficacitatea și toxicitatea medicamentelor cardiovasculare poate oferi în cele din urmă îndrumări profesioniștilor din domeniul sănătății pentru optimizarea terapiei farmacologice pentru SCA și alte boli cardiovasculare.

Din păcate, datele farmacogenomice sunt limitate în SCA. Mai mult, dat fiind faptul că în practica clinică nu se utilizează în prezent niciun test genetic pentru tratamentul BCV, obiectivul acestui capitol va fi acela de a ilustra complexitatea genomicii și farmacogenomicii și modul în care acestea pot influența tratamentul SCA și prevenirea secundară a CAD. În continuare este un glosar al termenilor utilizați în acest capitol.

Reacție adversă la medicament Un efect nedorit cauzat de administrarea unui medicament. Debutul reacției adverse poate fi brusc sau se poate dezvolta în timp.

Alelă În studiile de asociere , termenul *alelă* este cel mai frecvent utilizat atunci când se referă la markeri. O alelă ar fi o versiune specifică a unui marker moștenit de la un părinte (de exemplu, A sau T în cazul unui SNP A/T). Alela este, de asemenea, utilizată într-un context mai larg atunci când se referă la o versiune specifică a unei întregi gene.

Testare de asociere și abordări bazate pe asociere O variantă genetică este genotipată într-o populație pentru care sunt disponibile informații fenotipice (cum ar fi apariția bolii sau o serie de valori diferite de trăsături). Dacă se observă o corelație între genotip și fenotip, se spune că există o asociere între varianta genetică și boală sau trăsătură.

Gena cauzală Gena specifică responsabilă de riscul conferit de o regiune genomică identificată printr-un studiu de asociere.

10 **Varianta cauzală** Secvența specifică de ADN care dă naștere funcțional la riscul crescut conferit de o regiune genomică identificată printr-un studiu de asociere.

Markeri genetici Variante genomice utilizate ca instrumente poziționale pentru a asocia anumite fragmente de ADN cu un anumit fenotip sau boală.

Scanarea legăturii la nivel de genom Un studiu de legare efectuat cu markeri localizați pe întregul genom. Este efectuată în mod tradițional cu aproximativ 300 de markeri de repetări de lungime a secvenței simple (SSLP) și, mai recent, cu aproximativ 5000 de SNP.

Genotipare Un test conceput pentru a identifica constituția genetică a unui individ, adică alelele prezente la unul sau mai mulți loci specifici.

Haplotip Un haplotip este o combinație sau un model de alele la mai mulți loci legați care sunt transmise împreună.

HapMap Resursă genetică creată de Proiectul Internațional HapMap (www.hapmap.org). HapMap este un catalog de variante genetice umane comune care apar. Descrie aceste variante, unde apar în ADN-ul nostru și modul în care sunt distribuite între oamenii din cadrul populațiilor și între populațiile din diferite părți ale lumii.

Dezechilibru de legătură (LD) O situație în care alelele de pe același cromozom apar împreună mai des decât poate fi explicată întâmplător. Acest lucru indică faptul că alelele sunt aproape fizic de catena ADN și sunt cel mai probabil să fie transmise împreună în cadrul unei populații.

Studiu de legătură Un studiu care vizează stabilirea legăturii între un marker genetic și un locus al bolii. Legătura se bazează pe tendința ca genele și markerii genetici să fie moșteniți împreună, din cauza locației lor unul lângă celălalt pe același cromozom.

Locus Poziția specifică a unei gene sau a unui marker pe un cromozom.

Penetranță Probabilitatea, în condiții de mediu date, cu care un anumit fenotip este exprimat de acei indivizi cu un anumit genotip . De exemplu, dacă jumătate (50%) dintre cei cu gena „X" despre care se știe că provoacă boala au de fapt boala, atunci penetranța genei este de 0,5.

Farmacodinamică Se referă la studiul efectelor produse de medicamente prin interacțiunile cu țintele lor (receptori, enzime, altele), mecanismul lor de acțiune și relația dintre concentrațiile și efectele medicamentului (ceea ce medicamentul face organismului).

Farmacocinetica Se referă la studiul cursului în timp al unui medicament și al concentrației acestuia în timpul absorbției, distribuției, metabolizării și excreției sale în organism (ceea ce organismul face unui medicament).

metabolizator slab O persoană care metabolizează un medicament într-un ritm mai lent decât alții. O persoană poate fi un metabolizator slab pentru un medicament și un metabolizator extensiv al altuia, în funcție de enzimele implicate în metabolismul medicamentelor și de genotipurile pacientului pentru aceste enzime.

Studiu de replicare Un studiu conceput pentru a testa (sau replica) o ipoteză genetică anterioară și explicită.

Polimorfismul cu un singur nucleotidă (SNP) O variantă genomică în care o singură bază din ADN diferă de baza obișnuită din acea poziție.

Etichetare SNP Un SNP reprezentativ într-o regiune a genomului cu dezechilibru mare de legătură. Acest lucru permite identificarea variației genetice fără genotiparea fiecărui SNP. SNP-urile etichetelor sunt semnificative în - studiile de asociere la nivelul genomului, în care sunt studiate milioane de SNP-uri de-a lungul genomului. SNP-urile de etichetă permit reducerea numărului de SNP de genotip în timp ce generează aceeași cantitate de informații. Proiectul HapMap a catalogat SNP-uri de etichete în întregul genom uman.

STRUCTURA GENOMULUI UMAN

Genomul uman este format din 3,3 miliarde de perechi de baze de ADN. Finalizarea recentă a secvenței genomului uman oferă dovezi pentru 20.000 până la 30.000 de gene codificate de genomul fiecărei celule individuale nucleate a corpului uman. [12] Codul genomic, constând din patru maree nucleo diferite (denumite cel mai adesea prin simbolurile lor cu o singură literă - A, C, G, T), a fost stabilit de mult timp. Studii mai recente au demonstrat că există numeroase diferențe care pot fi identificate atunci când se compară genomul oricăror doi indivizi . Acestea sunt cunoscute ca variante genetice. Deși există multe forme diferite de variație genetică (de exemplu, inserții și deleții, rearanjamente), cea mai comună formă este cea a polimorfismului cu un singur nucleotide (SNP; pronunțat „snip"). Există aproximativ 10 milioane de SNP care sunt comune în populația umană (adică, la o frecvență de 5% sau mai mare). Din cauza modelelor de recombinare din genom, aceste SNP-uri nu sunt toate independente; unele sunt în dezechilibru de legătură (LD) și sunt adesea transmise împreună. Cartografierea recentă a acestui LD, disponibilă pe site-ul web al proiectului HapMap, a permis utilizarea LD între SNP-uri ca instrument în studiile genetice. Prin selectarea etichetelor SNP-uri ca proxy pentru mai multe alte SNP-uri, este posibil să se reducă semnificativ numărul de SNP-uri care urmează să fie genotipizate într-un studiu și, astfel, să se reducă costurile.

În funcție de natura și locația unei diferențe de secvență , variațiile genetice, cum ar fi SNP, pot fi silențioase sau pot avea o influență asupra căilor biologice în care produsul proteic codificat de genă joacă un rol. De exemplu, unele variații genetice vor duce la o diferență în structura aminoacizilor unei proteine și vor perturba funcția acesteia, în timp ce altele pot modula nivelurile la care vor fi exprimate gena și proteina acesteia. Mai mult, unele dintre variațiile genetice pe care le-am observat cu aceste tipuri de

consecințe funcționale pot influența variația fenotipică normală (de exemplu, înălțimea, culoarea părului), în timp ce altele pot influența - fenotipurile clinice și astfel pot fi considerate factori de risc. Anumiți factori de risc genetici modulează riscul unui individ de a dezvolta boală; altele modulează capacitatea de a răspunde la un anumit medicament sau tendința de a dezvolta efecte secundare specifice ca răspuns la terapie. Aceste ultime două probleme sunt luate în considerare în contextul studiilor farmacogenomice.

În mod tradițional, trăsăturile genetice au fost clasificate ca monogenice sau poligenice. Într-o trăsătură monogenă, fenotipul observat poate fi explicat prin variații într-o singură genă. Fibroza chistică, siclemia și boala Huntington sunt exemple de tulburări monogenice. În schimb, trăsăturile poligenice sunt exprimate prin interacțiunile mai multor gene și sunt, de asemenea, influențate de mediu; acestea sunt denumite în mod obișnuit trăsături complexe. Există multe tulburări complexe, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic (LES) și diabetul de tip 1 (DT1). BCV sunt printre cele mai răspândite tulburări complexe . Înălțimea, culoarea pielii și IQ sunt, de asemenea, în categoria de trăsături complexe, ca și răspunsurile la medicamente, deoarece mai mulți factori influențează farmacocinetica și farmacodinamia medicamentelor. Astfel, domeniul farmacogenomicii abordează provocarea identificării genelor medicamentului folosind strategii similare cu cele utilizate în căutarea genelor de tulburări complexe.

STUDII DE ASOCIAȚIE GENETICĂ

8

3

Câteva progrese științifice recente au schimbat dramatic capacitatea noastră de a examina variația genetică în legătură cu boala umană. Primul progres cheie este determinarea completă a secvenței finale a genomului uman. Acest progres a oferit un mijloc direct de a conecta o regiune cromosomală cu secvența sa de ADN și conținutul genei. Al doilea progres cheie este efortul de succes de a defini variația secvenței ADN în genomul uman. Mai exact, o hartă SNP la nivel de genom a crescut de la o versiune inițială din 1998, [13] cu 4000 de SNP, într-o hartă actuală de aproximativ 10 milioane de SNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP). Al treilea progres cheie este definirea extinderii pe distanță lungă a LD printre SNP-urile din genomul uman și identificarea punctelor fierbinți de recombinare comune care punctează amploarea LD în așa-numitele blocuri haplotip din genom. [14, 15] Aceste progrese au facilitat căutarea genelor de trăsături complexe.

Identificarea genelor cauzale reale și a variantelor cauzale pentru orice tulburare dată este o provocare importantă. Strategia cea mai utilizată pentru a localiza genele care cauzează o trăsătură complexă este testarea asocierii, deoarece este cea mai puternică abordare în acest scop. [16] Mai multe variații genetice au fost asociate cu fenotipurile cardiovasculare sau cu factorii de risc (Tabelul 10-1). [17-39] Studiile de asociere genetică caută dovezi pentru o asociere semnificativă statistic între

TABLE 10—1 I Genes Associated with Cardiovascular Phenotypes and Risk Factors

Source (Year)	Gene	Chromosome	Phenotype
Wilier et al (2008)[17]	*ABCA1*	9q31	CAD, lipid concentration
WTCCC (2007)[18]	*ADAMTS7*	15q25	CAD
Helgadottir et al (2004)[19]	*ALOX5AP*	13q12	Myocardial infarction
Diabetes Genetics Initiative; Saxena et al (2007)[20]; Willer et al (2008)[17]	*APOA5*	11q23	Triglyceride; CAD, lipid concentration
Kathiresan et al (2008)[21]	*APOB*	2p24	Lipid concentration (LDLs, high-density lipoproteins [HDLs], triglycerides)
Fredriksson et al (2007)[22]	*APOE*	19q13	CVD
Willer et al (2008)[17]	*APOC1-APOC4-APOC2* cluster	19q13	CAD, lipid concentration
Ozaki et al (2009)[23]	*BRAP*	12q24	Myocardial infarction
Scott et al (2007)[24]; Zeggini et al (2007)[25]	*CDKAL1*	6p22	Type 2 diabetes
McPherson et al (2007)[26]; Scott et al (2007)[24]; WTCCC (2007)[18]; Zeggini et al (2007)[25]	*CDKN2A/B*	9p21	CAD
Kathiresan et al (2008)[21]	*CELSR2, PSRC1, SORT1*	1p13	Lipid concentration (LDL, HDL, triglycerides)
Diabetes Genetics Initiative; Saxena et al (2007)[20]	*CETP*	6q13	Lipid concentration (HDL, triglycerides)
Vasan et al (2007)[27]	*CFTR*	7q31	Echocardiographic dimensions (left ventricle); brachial artery endothelial function; treadmill exercise responses
Pare et al (2007)[28]	*EDN1*	6p24	CAD, HDL
Vasan et al (2007)[27]	*FAM5C*	1q31	Echocardiographic dimensions (left ventricle); brachial artery endothelial function; treadmill exercise responses
Kathiresan et al (2008)[21]	*GALNT2*	1q42	Lipid concentration (LDL, HDL, triglycerides)
Diabetes Genetics Initiative; Saxena et al (2007)[20]	*GCKR*	2p23	Triglycerides
Willer et al (2008)[17]	*GCKR*	2p23	CAD, lipid concentration

TABLE 10—1 I Genes Associated with Cardiovascular Phenotypes and Risk Factors—Cont'd

Source (Year)	Gene	Chromosome	Phenotype
Vasan et al (2007)[27]	*KCNB2*	8q13	Echocardiographic dimensions (left ventricle); brachial artery endothelial function; treadmill exercise responses
Willer et al (2008)[17]	*LDLR*	19p13	CAD, lipid concentration
Diabetes Genetics Initiative; Saxena et al (2007)[20]	*LIPC*	15q22	Triglycerides
Kathiresan et al (2008)[21]; Willer et al (2008)[17]	*LPL*	8p21	Lipid concentration (LDL, HDL, triglycerides), CAD
Helgadottir et al (2006)[29]	*LTA4H*	12q23	Myocardial infarction
Erdmann et al (2009)[30]	*MRAS*	3q22.3	CAD
Samani et al (2007)[31]	*MIA3*	1q41	CAD
Myocardial Infarction Genetics Consortium; Kathiresan et al (2009)[32]	*MRPS6-SLC5A3-KCNE2*	21q22	Myocardial infarction
Samani et al (2007)[31]	*MTHFD1L*	6q25	CAD
Arking et al (2006)[33]	*NOS1AP*	1q23	QT interval
10 Dahlman et al (2007)[34]	*NPFFR2*	4q13	Leanness and increased lipolysis
Vasan et al (2007)[27]	*OBFC1*	10q24	Echocardiographic dimensions (left ventricle); brachial artery endothelial function; treadmill exercise responses
Cohen et al (2006)[35]	*PCSK9*	1p32	CAD, LDL concentration
Myocardial Infarction Genetics Consortium (2009)[32]	*PHACTR1*	6p24	Myocardial infarction
Samani et al (2007)[31]; Sandhu et al (2008)[36]	*PSRC1*	1p13	CAD, LDL cholesterol concentration
Gudbjartsson et al (2009)[37]	*SH2B3*	12q24	Myocardial infarction
Tregouet et al (2009)[38]	*SLC22A3-LPAL2-LPA*	6q26-q27	Myocardial infarction
Li et al (2007)[39]	*SLC2A9*	4p16	Serum uric acid level
Vasan et al (2007)[27]	*SLIT2*	4p15	Echocardiographic dimensions (left ventricle); brachial artery endothelial function; treadmill exercise responses
Samani et al (2007)[31]	*SMAD3*	15q22	CAD
Kathiresan et al (2008)[21]	*TBL2*	7q11	Lipid concentration (LDL, HDL, triglycerides)
Sandhu et al (2008)[36]	*TOMM40*	19q13	LDL cholesterol concentration
Myocardial Infarction Genetics Consortium; Kathiresan et al (2009)[32]	*WDR12*	2q33	Myocardial infarction
Vasan et al (2007)[27]	*WRN*	8p12	Echocardiographic dimensions (left ventricle); brachial artery endothelial function; treadmill exercise responses

alela marker și o boală la nivel de populație. În mod specific , abordarea de asociere implică compararea frecvenței unei alele la locusul markerului între un eșantion de indivizi afectați neînrudiți și un eșantion de control adecvat, bine adaptat, care este reprezentativ pentru distribuția alelecă în populația generală. În contextul farmacogenomicei, un grup de pacienți care au răspuns este comparat cu un grup de pacienți care nu au răspuns. Alternativ, asocierea unui SNP de interes și a unei trăsături continue (de exemplu, tensiunea arterială, colesterolul) poate fi investigată. Testarea asocierii cu boală este directă (testarea mutației reale) sau indirectă (testarea unei variante genetice care acționează ca un proxy pentru mutație). Urmează, de obicei, unul dintre cele două modele comune de studiu, testarea genelor candidate sau maparea imparțială a asocierii la nivelul întregului genom (Fig. 10-1).

Trei factori principali care influențează direct succesul studiilor de asociere sunt dimensiunea cohortelor studiate, potrivirea diferitelor grupuri și replicarea asocierii descoperite . În mod tradițional, colecțiile de pacienți (sau cazuri) și controale potrivite neînrudite au fost testate pentru diferențe în frecvențele alelelor. Inițial, studiile genetice bazate pe asociere au fost în general limitate la testarea unor cohorte de pacienți de dimensiuni modeste cu un număr mic de variante genetice într-o genă sau într-un număr mic de gene. Din păcate, acest lucru a dus la un număr foarte mare de rezultate fals pozitive. Astăzi, având în vedere accentul pus pe trăsăturile complexe și efectele modeste ale genelor individuale, designul studiului implică în general sute până la mii de mostre; meta-analizele (adică, combinarea datelor mai multor studii independente) devin din ce în ce mai populare și permit identificarea efectelor foarte modeste ale genelor. O altă sursă majoră de eroare în studiile caz-control este aceea a potrivirii inadecvate - adică diferențele dintre populațiile de caz și de control care nu au legătură cu boală, cunoscută și sub numele de stratificare. Selecția atentă a eșantioanelor și corecțiile pentru stratificare sunt acum integrate în - proiectele de studiu de asociere. În plus, replicarea semnalelor de asociere este esențială pentru a elimina asociațiile fals-pozitive. Cele mai multe studii sunt concepute ca experimente în două etape, cu

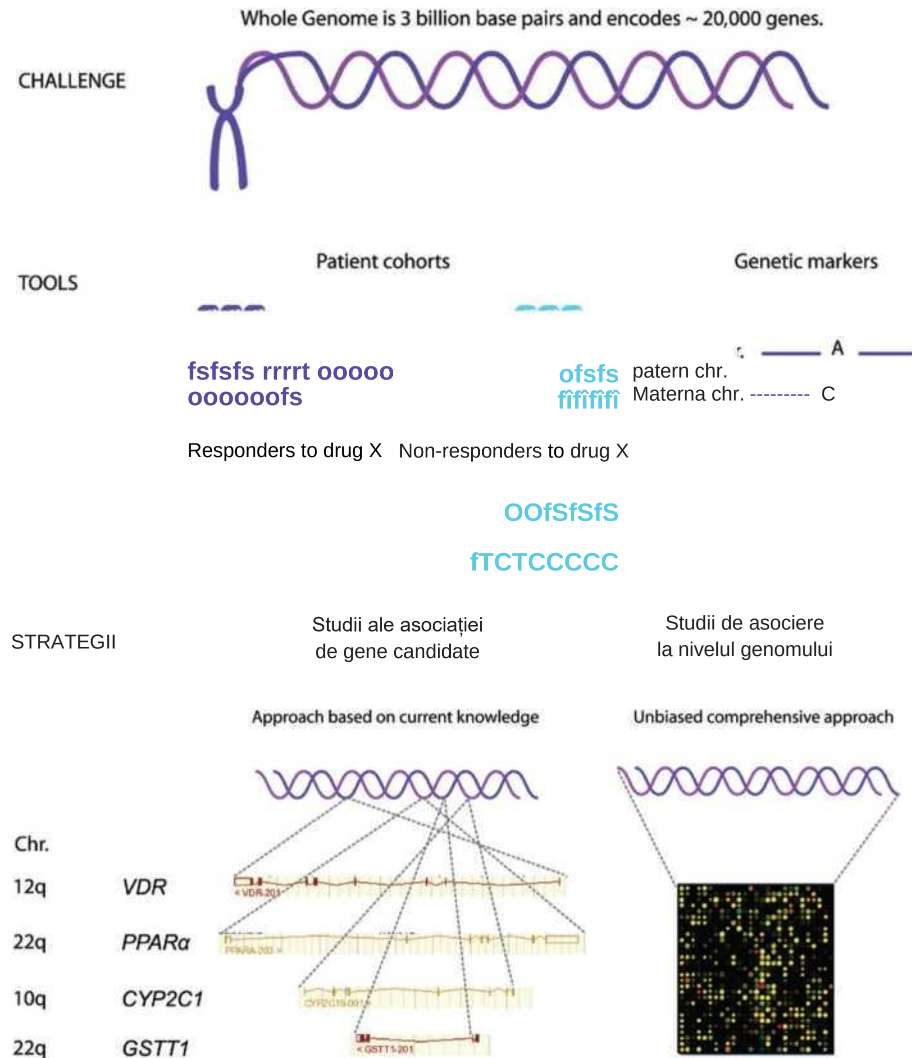


FIGURA 10-1 Identificarea unei gene de susceptibilitate în contextul unui studiu clinic. Genomul uman este format dintr-un cod de patru litere, lung de 3 miliarde de litere, și se găsește în fiecare celulă sub formă de cromozomi. Aproximativ 0,3% din aceste litere sunt variabile și se numesc SNP. Provocarea este de a identifica care dintre aceste răspunsuri de control la medicamente. La fel ca într-o trăsătură complexă, interacțiunile dintre mai multe gene sunt responsabile de răspunsul la medicamente. Riscul individual conferit de fiecare genă specifică de susceptibilitate este de obicei scăzut. Ca urmare, aceste gene sunt de obicei mai greu de identificat decât genele care cauzează o tulburare monogenă. Cu toate acestea, geneticienii au dezvoltat instrumente și strategii pentru a căuta printre cele ~ 20.000 de gene ale genomului. Cea mai comună modalitate este de a compara frecvențele alelice ale markerilor genetici (de exemplu, SNP) între două grupuri (cum ar fi respondenții la un anumit medicament și cei care nu răspund). Dacă frecvența este semnificativ diferită, înseamnă că alela marker și, prin urmare, gena în care se află markerul, este asociată trăsăturii studiate (de exemplu, răspunsul la medicamentul X). Două strategii principale coexistă, abordarea genelor candidate și abordarea GWA. În abordarea genelor candidate, genele sunt selectate prin căutări în literatură în funcție de funcțiile lor și de implicarea presupusă în căile biologice studiate (de exemplu, genele de metabolizare a medicamentelor). Markerii din aceste gene sunt apoi testați pentru asociere cu trăsătura. De obicei, mai puțin de 100 de markeri sunt genotipați per studiu și majoritatea acestor SNP se află în regiunea de codificare a proteinei a genelor. În abordarea GWA, nu este necesară selecția genelor. De fapt, milioane de markeri genetici care acoperă întregul genom sunt testați pentru asociere. Această strategie relativ nouă a dus la descoperirea mai multor gene de susceptibilitate nebănuite anterior.

cohorte mari pentru ambele etape. Prima etapă este pentru screening pentru a detecta asocierile, iar a doua etapă este pentru replicare. Mai multe detalii referitoare la limitările testării de asociere (de exemplu, proiectarea statistică, evaluarea genei candidate, variabilitatea etnică în susceptibilitatea bolii), precum și metodele de detectare și corectare a stratificării au fost descrise în detaliu în altă parte. [40, 41]

Abordarea genetică a candidatului

Abordarea genelor candidate se bazează pe selectarea genelor pe baza cunoștințelor funcției lor biologice care ar putea avea o influență asupra susceptibilității bolii și pe testarea variantelor genetice cunoscute în și în jurul genei pentru asociere cu boală. [42] Numărul de SNP testate într-un astfel de studiu, de până la câteva mii, menține costul acestei strategii relativ scăzut în comparație cu alternativa la nivelul genomului. De exemplu, rolul apolipoproteinei E în metabolismul colesterolului și trigliceridelor a făcut-o un candidat central pentru riscul de BCV, iar implicația sa a fost confirmată în mai multe studii de asociere. [43] Din păcate, dintre cele aproximativ 20.000 de gene despre care se crede că există în genomul uman, puține au fost adnotate pentru o funcție specifică. Mai mult, nu este atât de neobișnuit ca adnotarea funcțională a genelor să fie

TABLE 10—2 I Genes Possibly Associated with Responses to Drugs

Source (Year)	Gene	Chromosome	Gene description	Drug
Pharmacokinetics				
Ismail and Teh (2006)[45]; Kirchheiner et al (2007)[46]	*CYP2D6*	22q13	Cytochrome P-450 2D6	Metoprolol, carvedilol, flecainide, propafenone, codeine
Sconce et al (2005)[47]; Limdi et al (2008)[48]; Schwarz et al (2008)[49]	*CYP2C9*	10q24	Cytochrome P-450 2C9	Warfarin, irbesartan, losartan
Collet et al (2009)[50]; Mega et al (2009)[51]; Sibbing et al (2009)[52]	*CYP2C19*	10q24	Cytochrome P-450 2C19	Clopidogrel
Zheng et al (2003)[53]; Wilke et al (2005)[54]	*CYP3A5*	7q22.1	Cytochrome P-450 3A5	Atorvastatin, simvastatin, lovastatin, tacrolimus
Drug Transporters				
Pasanen et al (2006)[55]; Link et al (2008)[56]	*SLCO1B1*	12p	OATP1B1	Pravastatin, simvastatin, rosuvastatin
Pharmacodynamics/Disease-Modifying Gene				
McNamara et al (2004)[57]; Bhatnagar et al (2007)[58]	*ACE*	17q23	Angiotensin-converting enzyme	RAAS inhibitors, blockers
Terra et al (2005)[59]; Liggett et al (2006)[60]	*ADBR1*	10q24	D_1-adrenergic receptor	Beta blockers
Kaye et al (2003)[61]; Lanfear et al (2005)[62]	*ADBR2*	5q31	D_2-adrenergic receptor	Beta blockers
Kurland et al (2002)[63]	*ACT*	1q42	Angiotensinogen	RAAS inhibitors, blockers
Kurland et al (2002)[63]	*AGTR1*	3q21	Angiotensin II receptor, type 1	RAAS inhibitors, blockers
Mackenzie et al (2005)[64]; Li et al (2006)[65]	*ALDH2*	12q24	Aldehyde dehydrogenase	Nitroglycerin
10 Gerdes et al (2000)[66]; Chiodini et al (2007)[67]	*APOE*	19q13	Apolipoprotein E	Statins
Medina et al (2008)[68]	*HMCCR*	5q13	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase	Statins
Goodman et al (2007)[69]	*ITCB3 (CPIIIa)*	17q21	Integrin Λ_3	Aspirin
Iakoubova et al (2008)[70]; Iakoubova et al (2008)[71]	*KIF6*	6p21	Kinesin-like protein 6	Statins
Lynch et al (2008)[72]	*NPPA*	1p36	Atrial natriuretic peptide precursor	Antihypertensive agents
Moore et al (2007)[73]	*REN*	1q32	Renin	Aliskiren
Sconce et al (2005)[47]; Schwarz et al (2008)[49]	*VKORC1*	16p11	Vitamin K epoxide reductase	Warfarin

incomplet. Un exemplu recent este cel al subunității 7 a receptorului nicotinic de acetilcolină . Funcția principală a familiei de receptori nicotinici de acetilcolină sa crezut inițial a fi transmiterea semnalelor pentru neurotransmițătorul acetilcolină la joncțiunile neuromusculare; mai recent, s-a dovedit a fi un regulator esențial al răspunsului inflamator. [44] Multe gene legate de farmacocinetica și farmacodinamia medicamentelor fac obiectul studiilor genelor candidate (Tabelul 10-2). [45-73] Cu toate acestea, studiile genelor candidate sunt adesea nereușite. Acest rezultat nu este atât de surprinzător, având în vedere probabilitatea scăzută ca un investigator să poată selecta câteva gene cauzale din genomul uman, chiar și înarmat cu cele mai bune cunoștințe despre patogeneza bolii. Mărimea inadecvată a eșantionului a contribuit, de asemenea, la această lipsă de succes.

Abordarea asociației la nivelul genomului

Cel mai recent, odată cu dezvoltarea platformelor de genotipare care permit testarea a sute de mii de SNP-uri în paralel, puterea analitică a studiilor de asociere a fost aplicată la nivelul întregului genom. Aplicarea timpurie a acestei noi tehnologii a dus deja la identificarea de noi loci pentru multe boli cardiovasculare și trăsături asociate (vezi Tabelul 10-1) și a dezvăluit o serie de căi biologice și mecanisme patogene neidentificate anterior prin legătură, genă candidată sau studii fiziologice sau animale. Acest lucru demonstrează că studiile de asociere la nivel de genom (GWA) pot arunca o privire imparțială asupra genomului și pot identifica mecanisme de patogeneză necunoscute anterior.

GWA permite interogarea variației genetice comune în întregul genom uman într-o manieră imparțială. Deși este posibil ca varianta genetică cauzală să fie inclusă în setul de variante sau markeri testați, premisa pentru această abordare este că una sau mai multe dintre variantele testate vor servi drept proxy pentru varianta cauzală. Acest lucru se datorează faptului că variantele genetice care sunt relativ apropiate una de cealaltă sunt adesea moștenite împreună, un fenomen cunoscut sub numele de LD; această abordare este uneori denumită mapare LD. [74] Mai exact, informațiile generate de Proiectul Internațional HapMap au detaliat corelația și modelele dintre SNP-urile din genomul uman. [75] Această abordare este realizată cel mai eficient într-un mod ierarhic, prin care odată ce este detectat un semnal de asociere semnificativ, markeri suplimentari din apropiere sunt testați în încercarea de a rafina semnalul, sperăm că până la o singură genă. Boala Crohn este una dintre cele mai studiate trăsături complexe și numeroase studii GWA au produs descoperiri satisfăcătoare, dar și surprinzătoare, implicând căi nebănuite anterior. [76] Mărimea efectului polimorfismelor ADN asociate cu boli umane complexe este mică și, prin urmare, determinantul major în identificarea noilor factori genetici de risc pentru boli complexe prin studiile GWA a fost numărul de pacienți și martori genotipați. Acest lucru este exemplificat cel mai convingător de progresele înregistrate în studiul geneticii bolii Crohn. Patru studii GWA inițiale au scanat 547, 547, 946 și 1748 de pacienți cu boala Crohn și au identificat opt noi loci de risc; cu cele trei asocieri raportate anterior *(NOD2*, IBD5 și *TNFSF15),* acest lucru a adus numărul total de loci de risc pentru boala Crohn la [11.75] Într-o meta-analiză mare a trei dintre rezultatele asocierii acestor grupuri, Barrett și colegii au raportat identificarea a 21 de loci noi suplimentari, ducând la 32 totalul de loci de susceptibilitate asociați cu Crohn. [76a]

au fost întreprinse mai multe studii independente GWA privind susceptibilitatea CAD . În aceste studii, un locus genetic situat pe cromozomul 9q21, care se află în apropierea tumorii

genele supresoare *CDKN2A/B*, a fost asociată în mod constant cu riscul de CAD. [18], [26], [31], [77]-[78] În afară de locusul 9p21, mai multe gene au fost asociate cu CAD în urma studiilor GWA (GWAS), inclusiv *SLC22A3-LPAL2-LPA* și *MRAS* [33,79] identificate recent (vezi Tabelul 10-1 pentru o listă a genelor de susceptibilitate CAD cunoscute). În plus, deoarece factorii de risc CAD sunt ei înșiși boli complexe ereditare, un număr considerabil de GWAS au fost, de asemenea, efectuate pentru a identifica factorii lor de risc genetic. S-a obținut un succes extraordinar în identificarea factorilor genetici asociați cu diabetul și concentrațiile diferitelor componente ale profilului lipidic (lipoproteine cu densitate mare [HDL], lipoproteine cu densitate joasă [LDL], trigliceride; vezi Tabelul 10-1). În schimb, abordarea GWA nu a fost utilizată pe scară largă în studiile de farmacogenomică cardiovasculară până în prezent, în mare parte pentru că dimensiunea eșantionului din studiile publicate ar fi avut doar o putere statistică limitată pentru a testa sute de mii de SNP. Cu toate acestea, informațiile derivate din GWAS vor ajuta la o nouă înțelegere a căilor moleculare implicate în dezvoltarea CAD și vor permite testarea unor ținte terapeutice noi și potențial mai specifice.

FARMACOCINETICĂ ŞI FARMACODINAMICĂ

Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME) sunt cele patru componente clasice ale farmacocineticii. Absorbția unui medicament reprezintă transferul acestuia de la locul său de administrare în fluxul sanguin. [80] Atunci când medicamentele sunt administrate pe cale orală, mai mulți factori le pot modula absorbția prin peretele intestinal. Acești factori nu sunt legați doar de medicamentul administrat (caracteristicile fizico-chimice ale medicamentului sau formularea acestuia), ci și de interacțiunile din tractul gastrointestinal cu alimente sau alte medicamente, precum și de factori fiziologici precum motilitatea gastrointestinală. [81] Recent, a devenit evident că absorbția unui număr semnificativ de medicamente este influențată de transportorii de aflux și eflux localizați pe membrana enterocitelor și de metabolismul în peretele intestinal. [82], [83]

Distribuția medicamentelor este procesul prin care un medicament este distribuit din circulația sistemică în fluidele interstițiale și intercelulare pentru a-și atinge ținta. [80] Pentru anumite medicamente, transportorii activi localizați pe membranele celulare ale țesuturilor, precum și prezența enzimelor metabolizante în aceste țesuturi, influențează și cantitatea de medicament care ajunge la țintă.

Metabolismul și excreția sunt două procese prin care medicamentele sunt transformate și eliminate din organism. [84] Metabolismul implică în general transformarea unui medicament într-un compus inactiv sau în compuși mai hidrofili, care sunt mai ușor eliminați de rinichi. Excepțiile includ transformarea unui promedicament într-un fragment activ sau formarea unui metabolit toxic. Pentru un medicament administrat oral, metabolismul, atât în peretele intestinal, cât și în ficat, poate avea un impact semnificativ asupra cantității de medicament care poate ajunge la locul de acțiune al medicamentului (biodisponibilitatea medicamentului). Biodisponibilitatea nu trebuie confundată cu absorbția . Deși absorbția este un determinant critic al biodisponibilității, aceasta din urmă reprezintă fracția din doza administrată care ajunge în circulația sistemică; depinde și de cantitatea de medicament metabolizată de ficat sau excretată în tractul biliar înainte de a ajunge la circulația sistemică (efectul de primă trecere).

Enzimele implicate în metabolismul medicamentelor au fost de obicei clasificate ca enzime de fază I sau II. [85] Faza I de transformare implică introducerea unei grupări funcționale prin reacții de oxidare, reducere sau hidroliză. [84] Deși aceste reacții au în general doar un efect modest asupra solubilității în apă a medicamentului, ele pot totuși modifica

activitate semnificativ. Enzimele de fază II produc reacții de conjugare **87** (de exemplu, glucuronidare), care transformă medicamentele în compuși mai polari care facilitează excreția lor. Deși ficatul este cel mai important organ implicat în metabolismul medicamentelor, alte țesuturi precum intestinul subțire au capacități de metabolizare semnificative și, prin urmare, pot influența farmacocinetica unui medicament. Metabolismul în țesutul țintă poate modifica și mai mult cantitatea de medicament disponibilă pentru a atinge ținta terapeutică sau care poate provoca o ADR. [86] În cele din urmă, deși rinichii sunt responsabili pentru cea mai mare parte a excreției de medicamente, este important de subliniat faptul că tractul biliar este implicat și în excreția unui număr semnificativ de medicamente.

Datele actuale sugerează că factorii genetici pot influența toate componentele ADME. Acest lucru ilustrează cât de complexă poate fi contribuția variațiilor genetice la efectele medicamentelor, în special atunci când se consideră că genele legate de farmacodinamia medicamentelor și medicamentelor care modifică boala contribuie, de asemenea, la variabilitatea intersubiecți a răspunsului la medicamente.

Citocromul P-450

Q

Citocromul P-450 (CYP450) este o superfamilie de enzime de importanță majoră. Ele sunt responsabile pentru metabolismul oxidativ [10] a 80% dintre medicamente și pentru aproape 50% din metabolismul total al medicamentelor utilizate în mod obișnuit. [85] Ele sunt exprimate în ficat și într-un număr de alte țesuturi, cum ar fi inima, sistemul vascular, intestinele și rinichii. [87] Aceste izoenzime au fost în centrul cercetărilor farmacogenetice ample. Mai mult, CYP450s sunt implicați într-un număr important de procese fiziologice, inclusiv sinteza aldosteronului - (CYP11B2, sau aldosteron sintetaza) și metabolismul acidului arahidonic (CYP2J2), făcându-le gene candidate pentru BCV.

Deși datele actuale sugerează că variantele genetice CYP450 pot fi în cele din urmă utile pentru utilizarea clinică a medicamentelor - metabolizate de aceste enzime, niciun test genetic CYP450 nu este recomandat în prezent de către organizațiile profesionale pentru a individualiza dozarea în tratamentul BCV. Cu toate acestea, prescrierea bazată pe genotipul warfarinei este probabil să devină o realitate în viitorul apropiat. Variantele genetice ale *CYP2C9*, care metabolizează cel mai activ enantiomer farmacologic al warfarinei, S-warfarina, au fost asociate în mod constant cu cerințele de dozare a warfarinei. [88-90] Sunt în curs de desfășurare studii prospective randomizate pentru a evalua impactul clinic al strategiilor de dozare a warfarinei bazate pe genotip.

Transportatori de droguri

Anchetatorii s-au orientat recent și către transportatorii de droguri - pentru a explica diferențele interindividuale în răspunsul la medicamente. [82] Acești transportatori modulează absorbția sau efluxul a numeroase medicamente. [81] Deoarece transportorii sunt prezenți în diferite țesuturi, inclusiv în intestin, ficat, tract biliar și rinichi, se așteaptă ca variațiile genetice ale acestor transportatori să influențeze absorbția, distribuția, metabolismul și excreția medicamentelor. Mai mult decât atât, având în vedere diversitatea acestor transportatori în țesuturi, o interacțiune complexă între transportori și enzimele metabolizante locale poate contribui la variațiile intersubiecți ale concentrațiilor medicamentului în plasmă și în țesuturi. [83]

Au fost descrise două superfamilii majore de transportatori de droguri. [82] Prima este superfamilia de purtători de solute (SLC), care poate acționa ca transportatori facilitati, transportatori activi secundari sau antiportori. [81] Polimorfismele genetice din polipeptida organică care transportă anioni OATP1B1 care codifică gena *SLCO1B1* s-a propus să joace un rol semnificativ în absorbția statinelor în ficat, rezultând diferențe în eficacitatea și siguranța acestor medicamente. [55], [56] Cealaltă familie majoră de transportatori de medicamente este trifosfatul de adenozină

Superfamilie de transportoare de casete de legare (ABC) **88 .** [81], [82] Unul dintre primii transportatori de medicamente identificați din această familie a fost transportorul multidrug resistance-1 (MDR1), cunoscut și sub numele de glicoproteina P (PGP), care este codificat de gena *ABCB1* . [91] Acest transportator de eflux dependent de energie este exprimat într-un număr de țesuturi, inclusiv în intestin, rinichi, tract biliar, inimă și creier. Astfel, se așteaptă ca factorii care modifică expresia PGP sau activitatea sa să influențeze farmacocinetica și farmacodinamia subtratelor sale. Acest concept a fost susținut de dovezi extinse in vitro și in vivo . De exemplu, șoarecii care nu exprimă PGP au concentrații

plasmatice mai mari și clearance redus al substraturilor PGP, cum ar fi digoxina și ciclosporina, demonstrând, de asemenea, concentrații mai mari ale acestor medicamente în diferite țesuturi, inclusiv creier, rinichi și inimă. [92] La om, un număr important de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic sunt rezultatul modulării expresiei sau activității PGP. Impactul variațiilor genetice ale genei *ABCB1* este în prezent incert, iar părtinirea publicării a întunecat evaluarea impactului lor în literatură. [93]

FARMACOGENOMIA MEDICAMENTELOR 10 UTILIZAT ÎN TRATAMENTUL SIndroamelor coronariene acute

Agenți antiplachetari

eterogenitatea considerabilă a gradului de inhibare a trombocitelor cu aspirina, tienopiridină clopidogrel și blocanții receptorilor glicoproteinei (GP) IIb/IIIa (abciximab, eptifibatidă și tirofiban). S-a propus că această variabilitate are un impact potențial asupra rezultatului clinic. Pacienții care au inhibare trombocitară inadecvată cu aspirină sau clopidogrel au fost descriși ca fiind rezistenți la aceste terapii. Deși rezistența la aspirină și clopidogrel rămâne un subiect de dezbatere, așa cum este definiția acestor entități, acest domeniu de cercetare ilustrează totuși variabilitatea importantă a efectului antiplachetar al acestor agenți.

Au fost publicate doar date limitate cu privire la rolul potențial al factorilor genetici în explicarea efectelor farmacologice ale blocanților receptorilor GP IIb/IIIa, iar studiile anterioare nu au furnizat rezultate clare. În contrast, numeroase gene au fost propuse și investigate pentru a explica variabilitatea intersubiecților a răspunsului la aspirină *(COX-1, GPIa, PGIIIa, P2Y12, P2Y1).* O revizuire sistematică recentă, totuși, nu a găsit nicio asociere între polimorfismele genetice din aceste gene și rezistența la aspirină, cu excepția polimorfismului *GPIIIa* PIA1/A2, dar numai la indivizii sănătoși. [69]

Pentru clopidogrel, pe de altă parte, datele consecvente susțin că varianta de pierdere a funcției *CYP2C19*2* (681 G > A) și, eventual, alte variante de funcție redusă, este asociată cu efectele antiplachetare reduse ale clopidogrelului. [51,94-96] *CYP2C19* este implicat în conversia clopidogrelului în metabolitul său activ. Din punct de vedere clinic, aceste variante au fost asociate cu un rezultat clinic slab la multe cohorte de pacienți cu CAD existent, inclusiv tromboza stent. [50, 52] Având în vedere datele emergente, dar contradictorii, conform cărora unele interacțiuni medicamentoase cu inhibitorii *CYP2C19* , cum ar fi omeprazolul, ar putea influența semnificativ eficacitatea clopidogrelului, studiile viitoare ar trebui să investigheze, de asemenea, dacă impactul unor astfel de interacțiuni variază în funcție de genotipul unui individ și dacă aceste asocieri sunt modificate prin utilizarea de doze mai mari de doze de întreținere a purtătorilor de clopidogrele. Deoarece prasugrel, o altă tienopiridină, nu este influențată de polimorfismul genetic *CYP2C19*2* , poate deveni un marker genetic important la pacienții cu SCA pentru individualizarea tratamentului antiplachetar.

Anticoagulante

Sunt disponibile doar date farmacogenomice limitate pentru anticoagulantele utilizate în mod obișnuit în tratamentul unui SCA (heparină, heparine cu greutate moleculară mică, bivalirudină, fondaparinux). Interesant este că unele studii au propus predictori genetici ai trombocitopeniei induse de heparină. [97] Având în vedere consecințele dramatice ale acestei RAM, astfel de factori de risc genetic ar putea fi utili pentru a identifica pacienții care ar trebui tratați cu agenți care nu induc această RAM, cum ar fi bivalirudina. Este necesară replicarea acestor constatări.

Anticoagulantele orale sunt una dintre cele mai prescrise clase de medicamente în lumea occidentală; cel mai frecvent prescris este warfarina. Terapia cu warfarină, totuși, este foarte complicată de indicele terapeutic îngust al medicamentului și de variabilitatea interindividuală extinsă a dozei zilnice necesare pentru a obține un răspuns terapeutic, 5% dintre pacienți fiind prescrise doze de 10 mg sau mai mult. [98] Algoritmii tradiționali de dozare a warfarinei se bazează pe ajustări ale dozei de încercare și eroare și necesită, de obicei, câteva săptămâni de monitorizare pentru a ajunge la o doză stabilă pentru a menține un timp de protrombină țintit folosind raportul internațional normalizat (INR). Pacienții care sunt subdozați sunt expuși riscului de tromboză care pune viața în pericol, în timp ce cei care sunt supradozați sunt expuși riscului de sângerare severă și posibil deces. Rapoartele din literatură despre frecvențele majore de sângerare pentru warfarină variază până la 16%. [99]

În ciuda acestor probleme, acești agenți sunt utilizați pe scară largă pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice la pacienții cu antecedente clinice de tromboză venoasă profundă, fibrilație atrială, proteze mecanice de valvă cardiacă, accident vascular cerebral recurent sau embolie pulmonară. Studiile clinice au demonstrat, de asemenea, eficacitatea anticoagulantelor orale în prevenirea secundară a infarctului miocardic (IM) în comparație cu sau în plus față de aspirina. Din cauza managementului complex asociat cu utilizarea lor, organizațiile profesionale nu le-au recomandat ca strategie antiplachetă sau anticoagulantă preferată în prevenirea secundară a SCA sau IM. [100] Cu toate acestea, pentru pacienții care au experimentat un IM, aceștia sunt recomandați în prezența disfuncției ventriculare stângi și a anomaliilor extinse de mișcare a peretelui regional și pentru pacienții care prezintă un tromb în ventriculul stâng.

Una dintre cele mai comune strategii de dozare pentru warfarină este prescrierea a 5 mg/zi și ajustarea dozei pe baza valorilor INR. Acesta este un proces ineficient deoarece există mulți factori care pot influența răspunsul pacientului la un anticoagulant ; acestea includ vârsta, sexul, etnia, dimensiunea corpului, dieta, medicamentele concomitente și comorbiditățile. Recent, o serie de studii au identificat două gene majore care conțin diferențe genetice responsabile pentru o parte semnificativă a variabilității farmacogenomice observată în dozarea făinii de război. [88-90] Au fost identificate variații genetice comune în gena CYP450 2C9 *(CYP2C9)* . Această enzimă este responsabilă de metabolismul S-warfarinei, cel mai activ enantiomer farmacologic al warfarinei. Dacă o persoană nu are această activitate enzimatică, sunt necesare doze mai mici de warfarină, iar pacientul riscă să fie supraanticoagulat, punându-l la un risc mai mare de sângerare. [101] Aproximativ 2% până la 6% dintre albi au fost identificați ca având activitate metabolică slabă în gena *CYP2C9* (majoritatea alelelor *CYP2C9*2* și **3).* Cealaltă genă este gena complexului de vitamina K epoxid reductază *(VKORC1),* care leagă warfarina și inhibă inducerea ciclului vitaminei K (Fig. 10-2). [102] Inhibarea *VKORC1* are ca rezultat anticoagularea prin reducerea sintezei factorilor de coagulare II, VII, IX și X. Au fost identificate variații în cadrul genei *VKORC1* care au ca rezultat diferențe în nivelurile de expresie ale acestei proteine, care pot modifica răspunsul farmacodinamic al warfarinei. Pacienții care posedă o variantă SNP în regiunea promotoare a acestei gene *(VKORC1* G3673A; -1639 G ^ A) vor avea nevoie de mai puțină warfarină pentru a atinge un INR țintă. [103] Un efect suplimentar semnificativ al genelor

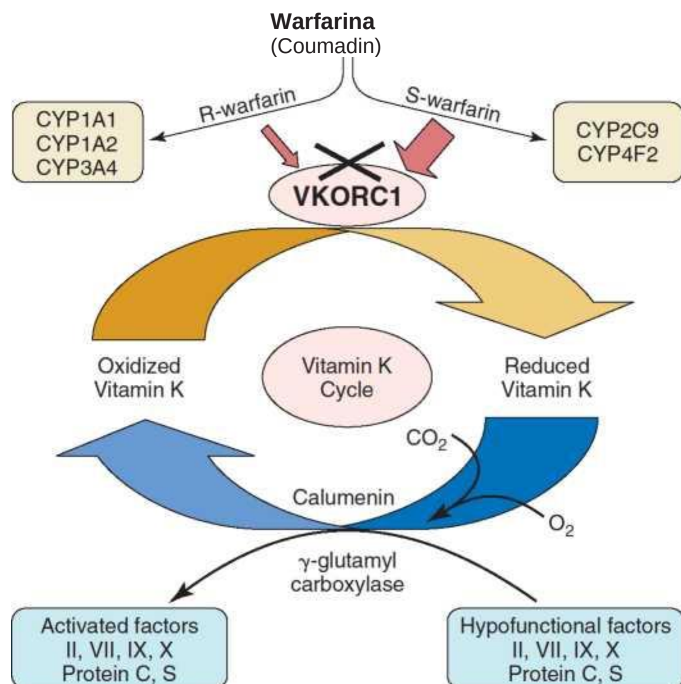


FIGURA 10-2 Diagrama schematică a ciclului vitaminei K ilustrând căile farmacocinetice și farmacodinamice ale warfarinei. Warfarina este administrată ca un amestec racemic de enantiomeri R și S. S-enantiomerul mai puternic este metabolizat în principal de *CYP2C9* și genele recent descoperite *CYP4F2* . Variația în cadrul oricăreia dintre aceste gene CYP determină o activitate redusă a activității lor enzimatice, rezultând niveluri mai mari de medicament circulant și timpi mai lungi până când medicamentul este eliminat din organism. Efectul farmacologic al warfarinei este mediat de inhibarea genei complexului 1 al vitaminei K epoxid reductazei *(VKORC1).* Acest lucru are ca rezultat scăderea concentrațiilor de factori de coagulare activați (II, VII, IX și X) producând anticoagulare terapeutică. Variațiile în cadrul genei *VKORC1* pot duce la grade diferite de expresie a „receptorului" de warfarină, ceea ce duce la diferențe în numărul de receptori în rândul pacienților individuali. Odată cu apariția farmacogenomicei, screening-ul acestor factori farmacocinetici și farmacodinamici cunoscuți are potențialul de a ajuta la prezicerea răspunsului la doza de warfarină a pacientului, ceea ce poate îmbunătăți considerabil profilul de siguranță al acestui medicament.

a fost identificat recent care joacă, de asemenea, un rol în metabolismul warfarinei în gena citocromului P450 4F2 *(CYP4F2)* . [104] Varianta *CYP4F2* (rs2108622; V433M) a fost asociată cu doza de warfarină în trei cohorte albe independente și a explicat o diferență în doza de warfarină de aproximativ 1 mg/zi între subiecții CC și TT. Sunt în curs de desfășurare studii genetice suplimentare pentru a investiga gene suplimentare din ciclul vitaminei K pentru a vedea modul în care acestea afectează dozarea warfarinei. În plus, au fost identificate și mai multe gene și variante de rezistență la warfarina, dar acestea sunt rare. [105]

S-a demonstrat că acești doi factori genetici singuri reprezintă 30% până la 35% din variabilitatea dozării warfarinei, în timp ce factorii clinici pot explica doar 17% până la 21% din variabilitate. [47, 106] Algoritmii de dozare care combină factori genetici și clinici pot prezice până la 55% din variabilitatea dozelor de întreținere stabile. Un astfel de algoritm este disponibil (vezi http://www.warfarindosing.org). Cu multe grupuri care lucrează pentru a dezvolta un algoritm eficient de dozare a warfarinei, se speră că vom avea în curând un regim de dozare a warfarinei îmbunătățit, care să atingă o doză de întreținere stabilă a medicamentului folosind modificări mai mici și mai puține ale dozei. Includerea parametrilor farmacogenomici în dozarea warfarinei are, de asemenea, potențialul de a reduce spitalizările prin identificarea și crearea unui mediu mai sigur pentru pacienții cu risc de evenimente hemoragice. Datele recente dintr-un studiu pilot randomizat susțin beneficiile potențiale ale prescrierii warfarinei bazate pe genotip. [107]

Fibrinolitice

În mai multe țări, reperfuzia miocardică în contextul unui IM cu supradenivelare a segmentului ST este încă efectuată folosind fibrinolitice precum alteplaza (forma recombinantă a activatorului tisular al plasminogenului [tPA]), tenecteplaza și reteplaza; ultimele două sunt obținute din modificări genetice ale tPA sau ale streptokinazei mai puțin specifice fibrinei. Este bine stabilit că nu toți pacienții răspund la acești agenți, cu o rată de reperfuzie TIMI 3 de 50% până la 60% la pacienții cărora li se administrează trombolitice specifice fibrinei și aproximativ 35% cu utilizarea streptokinazei. Prin urmare, instrumentele clinice care identifică pacienții cu cea mai mare probabilitate de a răspunde la acești agenți ar avea o semnificație clinică, deoarece potențialii nonrespondenți și pacienții cu un risc mai mare de sângerare, în special hemoragie intracraniană, ar putea fi transferați de preferință către unități care pot efectua intervenția coronariană percutanată primară (ICP) sau li se pot oferi măsuri de tratament mai conservatoare.

În mod surprinzător, în ciuda utilizării la nivel mondial a acestor agenți, datele farmacogenomice sunt extrem de limitate. [108] Prin urmare, în prezent este dificil de apreciat dacă variantele genetice pot fi utile în identificarea pacienților care sunt cel mai probabil să beneficieze de sau care prezintă un risc mai mare de sângerare atunci când acești agenți sunt utilizați. Cu toate acestea, ereditatea semnificativă a multor factori implicați în coagulare și fibrinoliză sugerează că factorii genetici pot contribui la variabilitatea intersubiecților a efectelor farmacologice ale fibrinoliticelor. [9,10,109] Inhibitorul-1 al activatorului de plasminogen (PAI-1), principalul inhibitor al tPA endogen, a constituit un obiectiv semnificativ al cercetării. Multe studii au demonstrat o asociere între concentrațiile plasmatice ale PAI-1 și genotipul PAI-1 *(SERPINE1)* 4G (patru baze guanine)/5G. [110] Dacă acest polimorfism genetic este un factor de risc genetic pentru CAD rămâne de stabilit. [111] Cu toate acestea, deoarece PAI-1 este principalul inhibitor al tPA, aceasta sau alte variante ale acestei gene ar putea modula răspunsul la fibrinolitice. Având în vedere complexitatea răspunsului la acești agenți și importanța factorilor demografici și a parametrilor legați de severitatea IM, studiile farmacogenomice ale fibrinoliticilor vor necesita populații mari să identifice predictorii genetici ai eficacității și siguranței lor.

Nitrați

Nitroglicerina și alți nitrați au fost utilizați pentru tratarea bolii cardiace ischemice de mai bine de 100 de ani. Deși utilizarea acestor agenți la pacienții cu SCA nu îmbunătățește supraviețuirea, nitroglicerina rămâne totuși o parte importantă a tratamentului farmacologic la pacienții selectați pentru a reduce simptomele ischemice, a scădea tensiunea arterială și a îmbunătăți simptomele insuficienței cardiace.

Există doar date farmacogenetice limitate pentru această clasă farmacologică. Date recente au sugerat că gena mitoconului drial aldehid dehidrogenază *(ALDH2),* și mai precis polimorfismul *ALDH2* Glu504Lys, ar putea avea un rol semnificativ în bioactivarea nitroglicerinei la om. Într-un studiu efectuat pe pacienți de etnie chineză Han, pacienții care prezentau o activitate normală a enzimei (homozigoți *ALDH2* Glu504) au avut mai multe șanse de a prezenta o îmbunătățire a simptomelor ischemice în urma administrării nitroglicerinei sublinguale decât purtătorii alelei Lys504. [65] Un alt studiu a raportat că transportatorii *ALDH2* Lys504 - experimentează, de asemenea, o vasodilatație semnificativ mai mică în timpul administrării de nitroglicerină intravenoasă. [64]

Deoarece nitroglicerina își produce efectele vasodilatatoare prin furnizarea de oxid nitric (NO) exogen, SNP-urile genelor implicate în biosinteza NO derivat din endoteliu ar putea influența, de asemenea, răspunsul la nitroglicerină. Endothe lial oxid nitric sintaza *(NOS3)* a fost în centrul atenției

90 cercetări considerabile. Două polimorfisme genetice *NOS3* au fost cel mai larg studiate, T786C și Glu298Asp. Deși aceste polimorfisme genetice au fost asociate cu CAD și hipertensiunea arterială în multe studii, meta- analize recente au pus sub semnul întrebării dacă aceste variante genetice au vreo implicație pentru geneza acestor boli și au evidențiat existența unor prejudecăți semnificative de publicare. [112]

Blocante beta

Având în vedere eterogenitatea semnificativă a răspunsului la beta-

blocante, acești agenți au constituit un accent important al cercetării farmacogenomice la pacienții cu hipertensiune și insuficiență cardiacă. Cele mai studiate două gene sunt gena *ADRB1* , care codifică receptorul Ș $_{1}$ -adrenergic, și gena *ADRB2* , care codifică receptorul Ș $_{2}$ - adrenergic.

Polimorfismul genetic adrenergic cel mai amplu studiat în bolile cardiovasculare este, fără îndoială, polimorfismul *ADRB1* Arg389Gly . Alela 389Arg este asociată cu o producție bazală crescută de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) în comparație cu alela 389Gly. [113] Teoretic, fenotipul hiper respondent asociat cu alela [10] ^{389Arg} ar trebui să facă purtătorii acestei alele mai probabil să beneficieze de beta-blocante. Studiile efectuate la pacienții cu hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă susțin că acest polimorfism genetic este un modulator semnificativ al reducerii tensiunii arteriale și al îmbunătățirii remodelării ventriculare stângi produse de beta-blocante. Cea mai mare cohortă publicată care a evaluat impactul acestui polimorfism genetic este substudiul farmacogenetic al Beta blocker Evaluation of Survival Trial (BEST), care a inclus 1040 de pacienți. [60] În acest substudiu, reducerea semnificativă a mortalității și a spitalizărilor cu bucindolol a fost observată numai la homozigoții *ADRB1 389Arg.* [60] Purtătorii alelei *ADRB1* 389Gly nu au prezentat niciun beneficiu semnificativ. Din cauza efectului simpatolitic unic al bucindololului și a absenței beneficiului mortalității în studiul principal, aceste date nu pot fi extrapolate la alte beta-blocante. De fapt, acest polimorfism genetic nu a avut niciun impact asupra efectelor succinatului de meto prolol într-un substudiu mai mic din Studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). [114] Până în prezent, doar un singur studiu major a evaluat impactul variațiilor genetice asupra beneficiilor beta-blocantelor la pacienții cu SCA. În acest studiu, nu a fost observat niciun impact semnificativ pentru polimorfismul *ADRB1 Arg389Gly* [62] ; în contrast, a fost observată o asociere semnificativă între polimorfismele genetice *ADBR2* Gly16Arg și Gln27Glu și mortalitatea la pacienții tratați cu un beta-blocant.

Datele emergente sugerează că gena *ADR2C* , care codifică pentru presinaptic un receptor $_{2c}$ -adrenergic, [115] iar gena *GRK5* , care codifică receptorul kinaza-5 cuplat cu proteina G desensibilizantă Ș - adrenergică , poate oferi informații suplimentare pentru a identifica pacienții care sunt cel mai probabil să beneficieze de acești agenți. [116] Replicarea acestor constatări este însă necesară. În cele din urmă, date extinse susțin impactul variațiilor genetice *CYP2D6* asupra farmacocineticii beta-blocantelor carvedilol și metoprolol. Date limitate au sugerat că aceste variații ar putea influența, de asemenea, tolerabilitatea acestor beta-blocante. [117] Cu toate acestea, implicațiile clinice ale acestor variații rămân de stabilit. Lipsa de coerență între studiile publicate poate fi atribuită mai multor factori, inclusiv dimensiunilor insuficiente ale eșantionului. Un alt factor important este că majoritatea acestor studii au fost în general limitate la unul sau un număr limitat de SNP sau gene. Având în vedere complexitatea farmacocineticii și farmacodinamicii beta-blocantelor, precum și complexitățile sistemului adrenergic, studiile viitoare ar trebui să adopte o abordare mai cuprinzătoare care să ia în considerare toate aceste variabile.

Inhibitori și blocanți ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Beneficiile clinice ale inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină și antagoniștilor aldosteronului au fost demonstrate în mai multe populații cardiovasculare. Deoarece sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) s-a demonstrat într-un număr de studii că prezintă o ereditabilitate considerabilă, [6, 7] polimorfismele genetice ar trebui să fie utile în prezicerea răspunsului la inhibitorii RAAS. Mai multe polimorfisme genetice au fost asociate cu expresia și activitatea multor componente ale RAAS, cum ar fi inserția/deleția *ACE* (I/D) și polimorfismele *AGT* Met235Thr . Dintre acestea, multe au fost asociate cu răspunsul la inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină și spironolactonă în studii farmacogenetice mici (vezi Tabelul 10-2). Cu toate acestea, constatările din aceste studii au fost variabile și unele cohorte mai mari au furnizat rezultate mai negative. [118]

Incertitudinea cu privire la semnificația clinică a polimorfismelor genetice RAAS este bine ilustrată de polimorfismul *ACE* I/D. Acest polimorfism, care constă în prezența (alela I) sau absența (alela D) a unei secvențe de 287 de perechi de baze în intronul 16 al genei prezice aproximativ 50% din variabilitatea activității ACE plasmatice, [119] cu alela D fiind asociată cu cea mai mare activitate ACE. În ciuda faptului că este cel mai studiat polimorfism genetic în bolile cardiovasculare, impactul său clinic rămâne de stabilit. [120]

Având în vedere complexitatea RAAS și importanța factorilor negenetici asupra activității sale, aceste inconsecvențe în rezultatele studiului ar putea fi parțial atribuite faptului că multe dintre aceste studii s-au limitat la evaluarea unei gene (și adesea a unui polimorfism genetic) și au ignorat factorii negenetici, cum ar fi consumul de sodiu. Datele emergente susțin efectele aditive ale polimorfismelor genetice multiple [121] și importanța interacțiunii consumului de genă-sodiu în studiile de asociere care implică genele RAAS. [122] Prin urmare, studiile farmacogenomice viitoare care investighează modulatorii RAAS ar trebui să includă o - abordare mai cuprinzătoare a genotipării, precum și influența factorilor dietetici. În plus, având în vedere relațiile complicate dintre RAAS și alte sisteme neurohormonale, cum ar fi bradikinina-kalicreina și sistemele adrenergice, variațiile genetice ale acestor căi ar trebui, de asemenea, studiate în studiile farmacogenomice viitoare.

Statine

de reducere a tazei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) - (statine) sunt printre cele mai prescrise medicamente din lume, cu peste 150 de milioane de rețete completate în 2006 numai în Statele Unite. Fiecare dintre cele șase medicamente disponibile în prezent cu statine este considerat atât sigur, cât și eficient. Ca rezultat al expunerii a milioane de pacienți la terapia cu statine, complicațiile legate de statine sub formă de persoane care nu răspund și pacienții care se confruntă cu reacții adverse severe au devenit mai numeroase și mai bine caracterizate. [11]

Au fost întreprinse multe studii pentru a investiga potențialii factori farmacocinetici și farmacodinamici care pot afecta terapiile de scădere a colesterolului. Au fost identificate și asociate mai multe gene cu farmacocinetica și eficacitatea statinelor; cu toate acestea, cele mai multe dintre asociațiile pozitive au fost descrise în studii mici și nu au reușit să fie reproduse în cohorte mai mari. [123] Una dintre genele despre care s-a demonstrat că prezice un efect farmacodinamic pozitiv pentru statine este gena apo E umană, care este definită de trei alele - £ 2, £ 3 și £ 4. [43, 124] Mai multe studii au arătat că scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) ca răspuns la terapia cu statine este afectată la pacienții cu cel puțin o alela apo £ 4 și că alela apo £ 2 este mai frecventă la

respondenți, [125-127.] dar datele actuale sugerează că purtătorii de apo £ 4 cu risc înalt experimentează cea mai mare reducere a evenimentelor cardiovasculare. [66, 128] Mai recent, a fost identificată o protează nouă, proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 (PCSK9), care mediază degradarea receptorului LDL; pacienții cu mutații ale câștigului funcției au fost asociați cu niveluri crescute de colesterol LDL și un răspuns atenuat la statine. [129, 130]

La pacienții sub tratament cu statine, răspunsul colesterolului LDL este variabil și influențat de mulți factori, inclusiv factori etnici, răspunsurile atenuate fiind adesea observate la afro-americani. În mod specific, genotipurile CYPP450 3A5 *(CYP3A5)* au fost asociate cu răspunsuri de scădere a lipidelor modificate la lovastatin, simvastatin și atorvastatin. Răspunsul observat la statine a fost semnificativ mai scăzut la purtătorii *CYP3A5*1 (expresori CYP3A5*) datorită unei rate mai mari de epurare în comparație cu homozigoții *CYP3A5*3 (* neexpresori CYP3A5). [131] Deoarece fenotipul expresor *CYP3A5* este predominant la afro-americani și prezent doar la 10% dintre albi, ar trebui să fie considerat ca un contributor genetic la diferențele interindividuale și interetnice atunci când se utilizează statine. Mai mult, a fost identificat recent un polimorfism de splicing alternativ care este localizat în exonul 13 al genei reductazei HMG-CoA. [68] Acest polimorfism a fost asociat cu variația interindividuală a răspunsului plasmatic LDL-cholesterol la tratamentul cu statine. Un SNP (rs3846662) găsit în principal la afro-americani a fost asociat cu o sensibilitate redusă la statine și a fost un factor determinant al diferențelor individuale ale colesterolului LDL, apolipoproteinei B și trigliceridelor ca răspuns la tratamentul cu statine. [68] Un exemplu de genă care este un factor de risc pentru CAD, dar care poate modifica răspunsul la statină este gena membrului 6 al familiei kinesinei *(KIF6).* Date recente au asociat un SNP din gena *KIF6* cu o schimbare a Trp719 la Arg, care s-a dovedit a fi asociată cu un risc crescut de boală coronariană și IM. În substudiile de farmacogenomică CARE și WOSCOPS , pacienții cu risc ridicat care au alela 719Arg au obținut cel mai mare beneficiu de la pravastatina. [70] Mai mult, datele din studiul PROVE IT-TIMI 22 au demonstrat că acești pacienți beneficiază, de asemenea, de cel mai mare beneficiu de la doze mari de atorvastatină după un SCA. [71] Prin urmare, polimorfismul genetic *KIF6* Trp719Arg reprezintă un alt marker candidat care poate fi utilizat pentru a selecta pacienții care vor beneficia cel mai mult de terapia cu statine.

Unul dintre cele mai izbitoare efecte adverse ale utilizării statinelor este tulburările musculo-scheletice. Această toxicitate musculară, manifestată în mod obișnuit clinic ca durere musculară izolată, determină adesea pacienții să-și modifice cursul terapiei. Cea mai extremă manifestare a toxicității musculare induse de statine este rabdomioliza. În general, incidența rabdomiolizei este extrem de scăzută. [11, 132] O revizuire a peste 250.000 de înregistrări ale pacienților tratați cu atorvastatină, pravastatină sau simvas tatin a arătat că rabdomioliza a fost raportată la o incidență de 0,000044 evenimente/persoană/an la cei care au primit monoterapie. [11, 132] Complicațiile musculare induse de statine par a fi dependente de doză. Din acest motiv, transportatorii membranari au fost de multă vreme ipotezat că contribuie la o varietate de rezultate clinice legate de statine. Polimorfismele din genele candidate transportoare de substanțe dizolvate (de exemplu, gena 1B1 a familiei transportatorilor de anioni organici purtător de soluți *[SLCO1B1,* cunoscută și sub numele de *OATP-C])* au fost asociate cu absorbția hepatică modificată a pravastatinului. [133] Recent, grupul SEARCH a identificat variante comune ale genei *SLCO1B1* care sunt puternic asociate cu un risc crescut de miopatie indusă de statine cu utilizarea simvastatinei. [56] În prezent sunt în desfășurare studii suplimentare pentru a reproduce această descoperire la pacienții tratați cu simvastatină și pentru a investiga aplicabilitatea acesteia la alți membri ai familiei cu statine. Mai mult, în prezent există multe eforturi internaționale de cercetare axate pe identificarea unor gene suplimentare care contribuie la miotoxicitatea indusă de statine.

Odată cu descoperirea tuturor acestor noi informații despre farmacogenomica statinei **91** , se speră că în viitor pacienții vor beneficia de un screening îmbunătățit pentru a obține o mai bună siguranță și eficacitate a terapiei hipolipemiante.

În concluzie, deși nu se utilizează în prezent niciun test genetic pentru tratamentul BCV, acumularea de date sugerează că prescrierea bazată pe genotip nu este departe, în special în cazul warfarinei. Cu toate acestea, în ultimii ani, mulți au evidențiat inconsecvențele rezultatelor studiilor genomice și farmacogenomice care pot transforma speranța unei medicini personalizate într-un „hype" neîmplinit. Prin urmare, minimizarea factorilor responsabili pentru aceste inconsecvențe va fi vitală în studiile viitoare. Mai precis, studiile viitoare ar trebui să fie alimentate în mod adecvat. În al doilea rând, indivizii și răspunsurile la medicamente ar trebui să fie atent fenotipizate. În al treilea rând, factorii negenetici, cum ar fi dieta, ar trebui evaluați și impactul lor trebuie luat în considerare. În al patrulea rând, în studiile caz-control, controalele trebuie selectate cu atenție pe baza caracteristicilor demografice detaliate și a informațiilor fenotipice, și nu în principal pe disponibilitatea probelor de ADN. Deși în ultimii ani s-au făcut eforturi și progrese considerabile pentru a îmbunătăți tehnologiile care permit acum genotiparea rapidă a milioane de SNP-uri prin metode de mare debit, eforturile viitoare ar trebui îndreptate spre studierea unor cohorte mari de [10] indivizi extrem de bine fenotipați pentru care sunt colectate informații detaliate despre factorii negenetici și de mediu. În cele din urmă, aceste investigații clinice vor fi responsabile pentru îndeplinirea promisiunii medicinei individualizate de a obține medicamentul potrivit, la doza potrivită, pacientului potrivit, la momentul potrivit.

REFERINȚE

1. White TJ, Arakelian A, Rho JP: Numărarea costurilor evenimentelor adverse legate de medicamente. Pharmacoeconomics 1999;15:445-458.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidența reacțiilor adverse la medicamente la pacienții spitalizați: o meta-analiză a studiilor prospective. JAMA 1998;279:1200-1205.
3. Manoukian SV, Feit F, Mehran R și colab.: Impactul sângerării majore asupra mortalității de 30 de zile și a rezultatelor clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute: o analiză din studiul ACUITY. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362-1368.
4. Weinshilboum R: Moștenirea și răspunsul la droguri. N Engl J Med 2003;348:529-537.
5. Evans WE, McLeod HL: Farmacogenomică - dispoziție de droguri, ținte de medicamente și efecte secundare. N Engl J Med 2003;348:538-549.
6. Vinck WJ, Fagard RH, Vlietinck R, Lijnen P: Eritabilitatea activității reninei plasmatice și a concentrației plasmatice a angiotensinogenului și a enzimei de conversie a angiotensinei. J Hum Hypertens 2002;16:417-422.
7. Rice GI, Jones AL, Grant PJ și colab.: Activitățile circulante ale enzimei de conversie a angiotensinei, omologul său, enzimei de conversie a angiotensinei 2 și neprilizinei într-un studiu de familie. Hipertensiune arterială 2006;48:914-920.
8. Faraday N, Yanek LR, Mathias R și colab.: Eritabilitatea răspunsului plachetar la aspirina în căile de activare legate direct și indirect de ciclooxigenaza-1. Tiraj 2007;115:2490-2496.
9. Peetz D, Victor A, Adams P și colab: Influențe genetice și de mediu asupra sistemului fibrinolitic: un studiu geamăn. Thromb Haemost 2004;92:344-351.
10. de Lange M, Snieder H, Ariens RA, și colab: The genetics of hemostasis: A twin study. Lancet 2001;357:101-105.
11. Wilke RA, Lin DW, Roden DM și colab.: Identificarea factorilor de risc genetici pentru reacții adverse grave la medicamente: progrese și provocări actuale. Nat Rev Drug Discov 2007;6: 904-916.
12. International Human Genome Sequencing Consortium: Terminarea secvenței eucromatice a genomului uman. Nature 2004;431:931-945.
13. Wang DG, Fan JB, Siao CJ și colab.: Identificare la scară largă, cartografiere și genotipizare a polimorfismelor cu un singur nucleotide în genomul uman. Science 1998;280:1077-1082.
14. Daly MJ, Rioux JD, Schaffner SF și colab: Structura haplotipului de înaltă rezoluție în genomul uman. Nat Genet 2001;29:229-232.
15. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H și colab.: Structura blocurilor de haplotip în genomul uman. Science 2002;296:2225-2229.
16. Risch N, Merikangas K: Viitorul studiilor genetice ale bolilor umane complexe. Science 1996;273:1516-1517.
17. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al: Loci nou identificați care influențează concentrațiile lipidelor și riscul de boală coronariană. Nat Genet 2008;40:161-169.
18. Wellcome Trust Case Control Consortium: studiu de asociere la nivelul genomului a 14.000 de cazuri de șapte boli comune și 3.000 de controale partajate. Nature 2007;447: 661-678.
19. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G și colab.: Gena care codifică proteina activatoare a 5-lipoxigenazei conferă risc de infarct miocardic și accident vascular cerebral. Nat Genet 2004;36:233-239.

20. Diabet Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al: Analiza de asociere la nivel de genom identifică loci pentru diabetul de tip 2 și nivelurile de trigliceride. Science 2007;316:1331-1336.
21. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C și colab.: șase noi loci asociate cu colesterolul lipoproteinelor cu densitate scăzută din sânge, colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare sau trigliceridele la om. Nat Genet 2008;40:189-197.
22. Fredriksson J, Anevski D, Almgren P și colab: Variația GYS1 interacționează cu exercițiul și sexul pentru a prezice mortalitatea cardiovasculară. PLoS One 2007;2:e285.
23. Ozaki K, Sato H, Inoue K și colab: SNP-uri în BRAP asociate cu riscul de infarct miocardic la populațiile asiatice. Nat Genet 2009;41:329-333.
24. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL și colab: Un studiu de asociere la nivel de genom al diabetului de tip 2 la finlandezi detectează mai multe variante de susceptibilitate. Science 2007;316: 1341-1345.
25. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC): Replicarea semnalelor de asociere la nivelul întregului genom în mostre din Marea Britanie dezvăluie loci de risc pentru diabetul de tip 2. Science 2007;316:1336-1341.
26. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N și colab.: O alelă comună pe cromozomul 9 asociată cu boala coronariană. Science 2007;316:1488-1491.
27. Vasan RS, Larson MG, Aragam J și colab.: Asocierea la nivelul genomului a dimensiunilor ecocardiografice, a funcției endoteliale a arterei brahiale și a răspunsurilor la exerciții pe banda de alergare în studiul Framingham Heart Study. BMC Med Genet 2007;8(Suppl 1):S2.
28. Pare G, Serre D, Brisson D și colab.: Analiza genetică a 103 gene candidate pentru boala coronariană și fenotipurile asociate într-o populație fondatoare dezvăluie o nouă asociere între endotelină-1 și colesterolul lipoproteinelor cu densitate mare. Am J Hum Genet 2007;80:673-682.
29. Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A, și colab.: O variantă a genei care codifică leu kotriene A4 hydrolase confers etnie-specific risk of myocardial infarct. Nat Genet 2006;38:68-74.
30. Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS, et al; Grupul de lucru italian ateroscleroză, tromboză și biologie vasculară; Consorțiul de Genetică a Infarctului Miocardic; Bun venit Trust Case Control Consortium; 10 Cardiogenics Consortium: Noul locus de susceptibilitate pentru boala coronariană pe cromozomul 3q22.3. Nat Genet 2009;41: 280-282.
31. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, și colab.: Analiza asocierii la nivel de genom a bolii coronariene. N Engl J Med 2007;357:443-453.
32. Consorțiul de Genetică a Infarctului Miocardic; Kathiresan S, Voight BF, Purcell S și colab.: Asocierea la nivel de genom a infarctului miocardic cu debut precoce cu polimorfisme cu un singur nucleotide și variante ale numărului de copii. Nat Genet 2009;41:334- 341.
33. Arking DE, Pfeufer A, Post W, et al. O variantă genetică comună în regulatorul NOS1 NOS1AP modulează repolarizarea cardiacă. Nat Genet 2006;38:644-645.
34. Dahlman I, Dicker A, Jiao H și colab.: Un haplotip comun în gena receptorului GPR74 cuplat cu proteina G este asociat cu slăbirea și creșterea lipolizei. Am J Hum Genet 2007;80:1115-1124.
35. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH: Variații de secvență în PCSK9, LDL scăzut și protecție împotriva bolilor coronariene. N Engl J Med 2006; 354:1264-1272.
36. Sandhu MS, Waterworth DM, Debenham SL și colab.: Concentrațiile de colesterol LDL: un studiu de asociere la nivel de genom. Lancet 2008;371:483-491.
37. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, et al: Variantele de secvență care afectează numerele de eozino phil se asociază cu astmul și infarctul miocardic. Nat Genet 2009;41:342-347.
38. Tregouet DA, Konig IR, Erdmann J și colab.: Studiul de asociere a haplotipului la nivel de genom identifică grupul de gene SLC22A3-LPAL2-LPA ca un loc de risc pentru boala coronariană. Nat Genet 2009;41:283-285.
39. Li S, Sanna S, Maschio A și colab.: Gena GLUT9 este asociată cu nivelurile serice de acid uric în cohortele Sardinia și Chianti. PLoS Genet 2007;3:e194.
40. Lander ES, Schork NJ: Disecția genetică a trăsăturilor complexe. Știință 1994; 265:2037-2048.
41. Reich DE, Goldstein DB: Detectarea asocierii într-un studiu caz-control în timp ce se corectează pentru stratificarea populației. Genet Epidemiol 2001;20:4-16.
42. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM: Abordări de gene candidate pentru studierea trăsăturilor genetice complexe: Considerații practice. Nat Rev Genet 2002;3:391-397.
43. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z și colab.: Asociația genotipurilor de apolipoproteină E cu nivelurile de lipide și riscul coronarian. JAMA 2007;298:1300-1311.
44. Wang H, Yu M, Ochani M și colab: Subunitatea alfa7 a receptorului nicotinic de acetilcolină este un regulator esențial al inflamației. Nature 2003;421:384-388.
45. Ismail R, Teh LK: Relevanța polimorfismului genetic CYP2D6 asupra terapiei cronice cu metoprolol la pacienții cardiovasculari. J Clin Pharm Ther 2006;31:99-
1 09.
46. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M și colab.: Farmacocinetica codeinei și a metabolitului său morfine la metabolizatorii ultra-rapidi datorită duplicării CYP2D6. Pharmacogenomics J 2007;7:257-265.
47. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al: Impactul polimorfismului genetic CYP2C9 și VKORC1 și caracteristicile pacientului asupra cerințelor de doză de warfarină: Propunere pentru un nou regim de dozare. Blood 2005;106:2329-2333.
48. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA și colab: Influența genotipului CYP2C9 și VKORC1 1173C/T asupra riscului de complicații hemoragice la pacienții afro-americani și euro-americani pe warfarină. Clin Pharmacol Ther 2008;83:312-321.
49. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y și colab.: determinanți genetici ai răspunsului la farina de război în timpul anticoagulării inițiale. N Engl J Med 2008;358:999-1008.
50. Collet JP, Hulot JS, Pena A și colab.: Polimorfismul citocromului P450 2C19 la pacienții tineri tratați cu clopidogrel după infarct miocardic: un studiu de cohortă. Lancet 2009;373:309-317.
51. Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab.: Polimorfismele citocromului P-450 și răspunsul la clopidogrel. N Engl J Med 2009;360:354-362.
52. Sibbing D, Stegherr J, Latz W și colab.: Polimorfismul cu pierdere a funcției citocromului P450 2C19 și tromboza stentului după intervenția coronariană percutanată. Eur Heart J 2009;30:916-922.
53. Zheng H, Webber S, Zeevi A și colab: Dozarea tacrolimus la pacienții pediatrici cu transplant cardiac este legată de polimorfismele genelor CYP3A5 și MDR1. Am J Transplant 2003;3:477-483.
54. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK: Impactul relativ al genotipului CYP3A și al medicației concomitente asupra severității leziunilor musculare induse de atorvastatina. Pharmacogenet Genomics 2005;15:415-421.
55. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M: marca de polimorfism SLCO1B1 afectează în mod semnificativ farmacocinetica acidului simvastatin. Pharmacogenet Genomics 2006;16:873-879.
56. Link E, Parish S, Armitage J și colab: variante SLCO1B1 și miopatie indusă de statine - un studiu la nivel de genom. N Engl J Med 2008;359:789-799.
57. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al: Interacțiuni farmacogenetice între terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și polimorfismul de deleție a enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2004;44:2019-2026.
58. Bhatnagar V, O'Connor DT, Schork NJ și colab.: Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei prezice evoluția în timp a răspunsului tensiunii arteriale la inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în studiul AASK. J Hypertens 2007;25:2082-2092.
59. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF și colab.: Polimorfisme ale receptorilor beta1-adrenergici și modificări de remodelare a ventriculului stâng ca răspuns la terapia beta-blocante. Pharmacogenet Genomics 2005;15:227-234.
60. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al: Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului beta-adrenergic modifică funcția cardiacă și răspunsul beta-blocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:11288- 11293.
61. Kaye DM, Smirk B, Williams C și colab.: Genotipul beta-adrenoceptor influențează răspunsul la carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Pharmacogenetics 2003;13:379-382.
62. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S și colab.: genotipul receptorului beta2-adrenergic și supraviețuirea în rândul pacienților care primesc terapie cu beta-blocante după un sindrom coronarian acut. JAMA 2005;294:1526-1533.
63. Kurland L, Melhus H, Karlsson J și colab.: Polimorfismele în gena receptorului angiotensinogenului și angiotensinei II de tip 1 sunt legate de modificarea masei ventriculare stângi în timpul tratamentului antihipertensiv: rezultate din studiul suedez Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). J Hypertens 2002; 20:657-663.
64. Mackenzie IS, Maki-Petaja KM, McEniery CM și colab: Aldehida dehidrogenaza 2 joacă un rol în bioactivarea nitroglicerinei la om. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1891-1895.
65. Li Y, Zhang D, Jin W, et al: mitocondrial aldehid dehidrogenază-2 (ALDH2) Polimorfismul Glu504Lys contribuie la variația eficacității nitroglicerinei sublinguale . J Clin Invest 2006;116:506-511.
66. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K și colab.: Alela apolipoproteină epsilon4 determină prognosticul și efectul asupra prognosticului simvastatinului la supraviețuitorii infarctului miocardic : un substudiu al studiului de supraviețuire a simvastatinului scandinav. Circulation 2000;101:1366-1371.
67. Polimorfismele E influențează efectul pravastatinei asupra supraviețuirii după infarctul miocardic la o populație mediteraneană: studiul GISSI-Prevenzione. Eur Heart J 2007; 28:1977-1983.
68. Medina MW, Gao F, Ruan W și colab.: Îmbinarea alternativă a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A reductazei este asociată cu răspunsul plasmatic al colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă la simvastatină. Tiraj 2008;118:355-362.
69. Goodman T, Sharma P, Ferro A: Genetica rezistenței la aspirină. Int J Clin Pract 2007;61:826-834.
70. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM și colab.: Asociația polimorfismului Trp719Arg în proteina 6 asemănătoare kinezinei cu infarct miocardic și boală coronariană în 2 studii prospective: studiile CARE și WOSCOPS. J Am Coll Cardiol 2008; 51:435-443.
71. Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, et al: Polimorfismul genei KIF6 și beneficiul de statine după sindroame coronariene acute: Rezultatele studiului PROVE IT-TIMI 22. J Am Coll Cardiol 2008;51:449-455.
72. Lynch AI, Boerwinkle E, Davis BR și colab: Asocierea farmacogenică a variantei genetice NPPA T2238C cu rezultatele bolilor cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune . JAMA 2008;299:296-307.
73. Moore N, Dicker P, O'Brien JK și colab.: Polimorfisme și haplotipuri ale genei renină, tensiune arterială și răspunsuri la inhibarea sistemului renină-angiotensină. Hipertensiune arterială 2007;50:340-347.
74. Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M: Modele de dezechilibru de legătură în genomul uman. Nat Rev Genet 2002;3:299-309.
75. Consorțiul Internațional HapMap: O hartă haplotip a genomului uman. Nature 2005;437:1299-1320.
76. Xavier RJ, Rioux JD: Studii de asociere la nivel de genom: O nouă fereastră în bolile mediate imun. Nat Rev Immunol 2008;8:631-643.
76a. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Asocierea la nivelul genomului definește mai mult de 30 de loci de susceptibilitate distincte pentru boala Crohn. Nat Genet 2008;40:955-962.
77. Schunkert H, Gotz A, Braund P și colab.: Replicare repetată și o meta- analiza prospectivă a asocierii dintre cromozomul 9p21.3 și boala coronariană. Tiraj 2008;117:1675-1684.
78. Shen GQ, Li L, Rao S și colab.: Patru SNP-uri de pe cromozomul 9p21 într-o populație sud-coreeană implică un locus genetic care conferă un risc ridicat încrucișat pentru dezvoltarea bolii coronariene. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:360-365.
79. Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS, et al; Grupul de lucru italian ateroscleroză, tromboză și biologie vasculară; Consorțiul de Genetică a Infarctului Miocardic; Bun venit Trust Case Control Consortium; Cardiogenics Consortium: Noua susceptibilitate

80. locus pentru boala coronariană pe cromozomul 3q22.3. Nat Genet 2009; 41:280-282.
Buxton IL: Farmacocinetică și farmacodinamică: dinamica absorbției , distribuției, acțiunii și eliminării
medicamentului. În Brunton LL, Lazo JS, Parker DL (eds): Goodman & Gilman's The Pharmacologic
Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006, pp 1-40.
81. Ho RH, Kim RB: Transportatorii și terapia medicamentoasă: Implicații pentru eliminarea medicamentelor
și boli. Clin Pharmacol Ther 2005;78:260-277.
82. Beringer PM, Slaughter RL: Transportatorii și impactul lor asupra eliminării drogurilor. Ann
Pharmacother 2005;39:1097-1108.
83. Creștinii U, Strom T, Zhang YL și colab.: Transportul activ de medicamente al imunosupresoarelor: noi
perspective pentru farmacocinetică și farmacodinamică. Ther Drug Monit 2006;28:39-44.
Gonzalez FJ, Tukey RH: În Brunton LL, Lazo JS, Parker DL (eds): Goodman & Gilman's The
84. Pharmacologic Basis of Therapeutics, Ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006, pp. 71-92.
Wilkinson GR: Metabolismul medicamentelor și variabilitatea dintre pacienți în răspunsul la
medicamente. N Engl J Med 2005;352:2211-2221.
85. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD și colab: Expresia citocromului P450 3A5 în rinichii pacienților cu
nefrotoxicitate cu inhibitor de calcineurină. Nephrol Dial Trans plant 2007;22:1963-1968.
86. Nebert DW, Russell DW: Importanța clinică a citocromilor P450. Lancet 2002;360:1155-1162.
Furuya H, Fernandez-Salguero P, Gregory W și colab.: Polimorfismul genetic al CYP2C9 și efectul său
asupra necesarului de doză de întreținere a warfarinei la pacienții care urmează tratament anticoagulant.
87. Pharmacogenetics 1995;5:389-392.
Linder MW, Looney S, Adams JE 3rd, et al: Ajustări ale dozei de warfarină bazate pe polimorfismele
88. genetice CYP2C9. J Thromb Thrombolysis 2002;14:227-232.
Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF și colab: Efectul haplotipurilor VKORC1 asupra reglării transcripționale
și a dozei de warfarină. N Engl J Med 2005;352:2285-2293.
89. Eichelbaum M, Fromm MF, Schwab M: Aspecte clinice ale polimorfismului genei MDR1 (ABCB1). Ther
Drug Monit 2004;26:180-185.
90. Schinkel AH, Wagenaar E, van Deemter L, și colab.: Absence of the mdr1a P-Glycoprotein in soares
affects distributia tisulară și farmacocinetica dexametazonei, digoxinei și ciclosporinei A. J Clin Invest
91. 1995;96:1698-1705.
Chowbay B, Li H, David M și colab: Meta-analiză a influenței polimorfismului MDR1 C3435T asupra
92. farmacocineticii digoxinei și expresiei genei MDR1. Br J Clin Pharmacol 2005;60:159-171.
Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, și colab.: determinanți genetici ai răspunsului la clopidogrel și
evenimente cardiovasculare. N Engl J Med 2009;360:363-375.
93. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al: Polimorfismele comune ale CYP2C19 și CYP2C9 afectează
răspunsul farmacocinetic și farmacodinamic la clopidogrel, dar nu și prasugrel. J Thromb Haemost
2007;5:2429-2436.
94. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF și colab.: Cytochrome P450 2C19 681G > Un polimorfism și o
reactivitate plachetară ridicată la clopidogrel asociate cu rezultatul clinic advers de 1 an al intervenției
95. coronariene percutanate elective cu stenturi cu eliberare de medicamente sau metale goale. J Am Coll
Cardiol 2008;51:1925-1934.
Gruel Y, Pouplard C, Lasne D și colab.: Genotipul homozigot FcgammaRIIIa-158V este un factor de risc
96. pentru trombocitopenia indusă de heparină la pacienții cu anticorpi la complexele heparină-factor 4
trombocitar. Blood 2004;104:2791-2793.
James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG: Factori care afectează doza de întreținere de warfarină.
J Clin Pathol 1992;45:704-706.
97. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L: Complicații de sângerare cu utilizarea warfarinei: un efect advers
predominant care are ca rezultat o acțiune de reglementare. Arch Intern Med 2007; 167:1414-1419.
Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for
98. the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarc tion: Un raport al Colegiului American
de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Dezvoltat în colaborare
99. cu Canadian Cardiovascular Society the American Academy: 2007 Grup de redactare pentru a revizui noi
dovezi și a actualiza liniile directoare ACC/AHA 2004 pentru managementul pacienților cu infarct
miocardic cu supradenivelare a ST, scris în numele Comitetului de redactare din 2004. Tiraj
100. 2008;117:296-329.
Sanderson S, Emery J, Higgins J: variante ale genei CYP2C9, doza de medicament și riscul de sângerare
la pacienții tratați cu warfarină: o revizuire sistematică și meta-analiză HuGEnet. Genet Med 2005;7:97-104.
Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al: Mutațiile în VKORC1 cauzează rezistență la warfarină și deficiență de
factor de coagulare multiplu de tip 2. Nature 2004;427:537-541.
Aquilante CL, Langaee TY, Lopez LM și colab.: Influența factorului de coagulare, a subunității 1 a complexului
de vitamina K epoxid reductază și a polimorfismelor genei citocromului P450 2C9 asupra cerințelor de doză de
warfarină. Clin Pharmacol Ther 2006;79:291-302.
Caldwell MD, Awad T, Johnson JA și colab.: Varianta genetică CYP4F2 modifică doza de warfarină
101. necesară. Blood 2008;111:4106-4112.
Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ și colab.: Evaluarea factorilor genetici pentru predicția dozei de
warfarină. Clin Med Res 2007;5:8-16.
102. Gage BF, Eby C, Johnson JA și colab.: Utilizarea factorilor farmacogenici și clinici pentru a prezice doza
terapeutică de warfarină. Clin Pharmacol Ther 2008;84:326-331.
103. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM și colab.: Studiu randomizat de dozare de warfarină ghidată de
genotip față de dozarea standard la pacienții care inițiază anticoagularea orală. Tiraj 2007;116:2563-2570.
108. Gorchakova O, Koch W, Mehilli J și colab.: Polimorfismul PlA al glicoproteinei IIIa și
104. eficacitatea terapiei de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic acut. Thromb Haemost 2004;91:141-
145.
105. 109. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ: Contribuția genetică la nivelurile circulante
ale factorilor hemostatici în familiile sănătoase cu efectele polimorfismelor genetice cunoscute asupra
106. eredității. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:506-510.
110. Kathiresan S, Gabriel SB, Yang Q și colab.: Studiu cuprinzător al variației genetice comune la
107. locusul inhibitorului-1 al activatorului de plasminogen și relațiile cu nivelurile circulante ale
inhibitorului-1 al activatorului de plasminogen. Tiraj 2005;112:1728-1735.

111. Ye Z, Liu EH, Higgins JP și colab.: Șapte polimorfisme ale genelor hemostatice în boala coronariană: metaanaliza a 66.155 de cazuri și a 91.307 de controale. Lancet 2006;367: 651-658.

112. Pereira TV, Rudnicki M, Cheung BM, și colab.: Trei polimorfisme ale genelor de oxid nitric endotelial (NOS3) la indivizii hipertensivi și normotensivi: Meta-analiza a 53 de studii dezvăluie dovezi ale prejudiciului de publicare. J Hypertens 2007;25:1763-1774.

113. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN și colab.: Polimorfismele receptorilor beta 1-adrenergici conferă funcție diferențială și predispoziție la insuficiență cardiacă. Nat Med 2003;9:1300-1305.

114. White HL, de Boer RA, Maqbool A și colab.: O evaluare a polimorfismului receptorului adrenergic beta-1 Arg389Gly la persoanele cu insuficiență cardiacă: un substudiu MERIT-HF. Eur J Heart Fail 2003;5:463-468.

115. Lobmeyer MT, Gong Y, Terra SG și colab.: Polimorfisme sinergice ale receptorilor adrenergici beta1 și alfa2C și influența asupra răspunsului fracției de ejecție a ventriculului stâng la terapia beta-blocante în insuficiența cardiacă. Pharmacogenet Genomics 2007;17:277-282.

116. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ și colab.: Un polimorfism GRK5 care inhibă semnalizarea receptorului beta-adrenergic este protector în insuficiența cardiacă. Nat Med 2008;14:510-517.

117. Wuttke H, Rau T, Heide R și colab: Frecvența crescută a metabolizatorilor săraci ai citocromului P450 2D6 în rândul pacienților cu reacții adverse asociate cu metoprolol. Clin Phar macol Ther 2002;72:429-437.

118. Arnett DK, Davis BR, Ford CE și colab.: Asociația farmacogenetică a polimorfismului de inserție/deleție a enzimei de conversie a angiotensinei asupra tensiunii arteriale și a riscului cardiovascular în relație cu tratamentul antihipertensiv: studiul Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT). Tiraj 2005;111: 3374-3383.

119. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F și colab: Un polimorfism de inserție/deleție în gena enzimei de conversie a angiotensinei I care reprezintă jumătate din varianța nivelurilor enzimelor serice. J Clin Invest 1990;86:1343-1346.

120. Zintzaras E, Raman G, Kitsios G, Lau J: Varianta polimorfă a genei de inserție/deleție a enzimei de conversie a angiotensinei ca marker al bolii arterei coronariene: o meta analiză. Arch Intern Med 2008;168:1077-1089.

121. van der Net JB, van Etten J, Yazdanpanah M, et al: Scorul de încărcare genică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron este asociat cu boala coronariană în hipercolesterolemia familială. Eur Heart J 2008;29:1370-1376.

122. Kuznetsova T, Staessen JA, Brand E și colab: Excreția de sodiu ca modulator al asociațiilor genetice cu fenotipurile cardiovasculare în Proiectul european privind genele în hipertensiune arterială. J Hypertens 2006;24:235-242.

123. Shitara Y, Sugiyama Y: Alterări farmacocinetice și farmacodinamice ale inhibitorilor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductază: interacțiuni medicament-medicament și diferențe interindividuale în funcțiile transportor și ale enzimelor metabolice. Pharmacol Ther 2006;112:71-105.

124. Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM: Implicațiile clinice ale farmacogenomicei tratamentului cu statine. Pharmacogenomics J 2006;6:360-374.

125. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F și colab.: Efectul fenotipurilor apolipoproteinei E și A-IV asupra răspunsului lipoproteinelor cu densitate joasă la terapia cu inhibitor de HMG CoA reductază. Atherosclerosis 1995;113:157-166.

1 26 Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA și colab.: Genotipurile apolipoproteinei E și răspunsul lipidelor plasmatice și progresia-regresia aterosclerozei coronariene la terapia medicamentoasă cu scădere în lipide. J Am Coll Cardiol 2000;36:1572-1578.

127. Schmitz G, Langmann T: Farmacogenomica terapiei de scădere a colesterolului. Vascul Pharmacol 2006;44:75-89.

128. Chiodini BD, Franzosi MG, Barlera S și colab.: Polimorfismele apolipoproteinei E influențează - efectul pravastatinei asupra supraviețuirii după infarctul miocardic într-o populație mediteraneană: studiul GISSI-Prevenzione. Eur Heart J 2007;28:1977-1983.

129. Chen SN, Ballantyne CM, Gotto AM Jr, și colab.: Un haplotip PCSK9 comun, care cuprinde - polimorfismul cu un singur nucleotide care codifică E670G, este un marker genetic nou pentru nivelurile plasmatice ale colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută și severitatea rozei aterosclerotice coronariene. J Am Coll Cardiol 2005;45:1611-1619.

130. Naoumova RP, Tosi I, Patel D, et al: Hipercolesterolemia severă în patru familii britanice se află cu mutația D374Y în gena PCSK9: urmărire pe termen lung și răspuns la tratament. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2654-2660.

131. Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E și colab.: Răspunsul de scădere a lipidelor la statine este afectat de polimorfismul CYP3A5. Pharmacogenetics 2004;14:523-525.

132 Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al: Incidența rabdomiolizei spitalizate la pacienții tratați cu medicamente hipolipemiante. JAMA 2004;292:2585-2590.

133. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ: polimorfismul SLCO1B1 și sexul afectează farmacocinetica pravastatinei, dar nu fluvastatinei. Clin Pharmacol Ther 2006;80:356-366.

SECTION III 

Perspective bazate pe pacient, diagnostic și stratificarea riscurilor

CAPITOLUL **11**

Recunoașterea clinică a sindroamelor coronariene acute

Eugene Braunwald

PERSPECTIVA ISTORICĂ

Angina pectorală se traduce literal prin „sugrumare în piept". William Heberden a prezentat una dintre cele mai vechi descrieri ale anginei pectorale în 1768 într-o prelegere la Colegiul Regal al Medicilor. În el, el a descris simptomele clasice ale anginei [1] :

> *Aceasta este o tulburare a sânului, marcată cu simptome puternice și deosebite, considerabile pentru tipul de pericol care îi aparține. . . . Sediul acestuia și sentimentul de stranire și anxietate cu care este tratat, pot face ca acesta să nu fie numit în mod impropriu angină pectorală. . . . Cei care sunt afectați de ea sunt prinși. . . cu o senzație dureroasă și cea mai neplăcută la sân, care pare că le-ar lua viața, dacă ar crește sau ar continua. . . . Când o criză de acest fel apare prin mers, durata ei este foarte scurtă, deoarece se stinge aproape imediat după oprire. Dacă se aprinde noaptea, va dura o oră sau două.*

Sindromul clinic care însoțește infarctul miocardic acut a fost descris de doi medici ruși, Obrastzov și Strazhesko în 1910, [2] iar apoi de William Herrick în 1912. [3]

În 1937, Sampson și Eliaser [4] și Feil [5] au publicat serii de cazuri separate, dar remarcabil de similare, care descriu un sindrom intermediar între angina pectorală stabilă cronică și infarctul miocardic acut, pe care l-au numit *ocluzie coronariană acută iminentă* . Sampson și Eliaser au scris că „Caracterul atacului premonitor al durerii pre-cordiale observat la acești pacienți. . . rareori se deosebeau de durerea lor anterioară fie prin natura ei – adică strângere, strivire – sau prin radiație. Efectul nitroglicerinei asupra atacului premonitor a fost cu siguranță tranzitoriu, cu eșecul ameliorării complete chiar și la doze repetate. . . ." [4]

Mai mulți termeni pentru acest sindrom au fost proliferati în literatură, inclusiv angina *pre- infarct, angina accelerată, insuficiența coronariană acută* și *sindromul coronarian intermediar*. În 1971, Fowler a folosit pentru prima dată termenul *de angină instabilă,* pe care l-a definit [6] ca

> *. . . debutul brusc al unuia sau mai multor atacuri anginoase pe zi dintr-un mediu anterior de sănătate bună sau. . . o schimbare dramatică a modelului simptomatic al bolii coronariene recunoscute anterior. . . . La pacienții cu angină instabilă, atacurile, pe lângă faptul că sunt mai frecvente, sunt adesea de durată mai lungă și pot apărea în repaus fără un eveniment precipitant aparent. . . . Electrocardiograma nu arată nicio dovadă a infarctului recent și enzime serice precum transamizia glutamică oxaloacetică.*

TABLE 11—1 I Braunwald Clinical Classification of Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

Class	Definition	Death or MI to 1 Yr (%)*
Severity		
Class I	New onset of severe angina or accelerated angina; no rest pain	7.3
Class II	Angina at rest within past month but not within preceding 48 hr (angina at rest, subacute)	10.3
Class III	Angina at rest within 48 hr (angina at rest, subacute)	10.8*
Clinical Circumstances		
A (secondary angina)	Develops in the presence of extracardiac condition that intensifies myocardial ischemia	14.1
B (primary angina)	Develops in the absence of extracardiac condition	8.5
C (postinfarction angina)	Develops within 2 wk after acute myocardial infarction	18.5*
Intensity of treatment	Patients with unstable angina may also be divided into three groups, depending on whether unstable angina occurs: (1) in the absence of treatment for chronic stable angina; (2) during treatment for chronic stable angina; or (3) despite maximal anti-ischemic drug therapy. These three groups may be designated with subscripts 1, 2, and 3, respectively.	
ECG changes	Patients with unstable angina may be further divided into those with or without transient ST-T wave changes during pain.	

*Data from Scirica BM, Cannon CP, McCabe CH, et al; Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry Investigators: Prognosis in the thrombolysis in myocardial ischemia III registry according to the Braunwald unstable angina pectoris classification. Am J Cardiol 2002;90:821-826.
= .057
*P < .001.

naza sau creatinfosfokinaza nu prezintă modificări diagnostice.

Termenul de *sindrom coronarian acut* a fost introdus de Fuster și colegii săi în 1985 pentru a evidenția legătura patofiziologică comună care distinge angina instabilă (UA) și infarctul miocardic acut de angina cronică stabilă. S-a făcut o distincție importantă [7] între faptul că

. . . leziunile aterosclerotice coronariene precoce și unele avansate progresează foarte lent, . . . [în timp ce] unele dintre leziunile coronariene aterosclerotice avansate progresează foarte rapid, probabil prin complicarea evenimentelor anatomice, dintre care unul este legat de un proces trombogen. . . . Aceste procese complicate par a fi de o importanță primordială în patogeneza unora dintre sindroamele coronariene acute, inclusiv angina instabilă, infarctul miocardic și moartea coronară subită.

În 1989, am propus o clasificare clinică a UA pentru a „ separa pacienții cu angină instabilă într-un număr gestionabil de subgrupuri semnificative și ușor de înțeles pe baza severității, a presupusei cauze precipitante și a prezenței modificărilor electrocardiografice. . . .” [8] Conform acestei clasificări, pacienții sunt împărțiți în trei grupe (I la III) în funcție de severitatea anginei și trei grupe în funcție de circumstanțele clinice în care apare episodul ischemic acut (A la C). S-a demonstrat că această clasificare se corelează atât cu severitatea bolii coronariene, evaluată prin arteriografie, cât și cu mortalitatea precoce (Tabelul 11-1). Din această clasificare, sunt recunoscute trei prezentări principale de angină instabilă (Tabelul 11-2). [8, 9]

Sindroamele coronariene acute cuprind un spectru larg de afecțiuni care includ angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare ST (NSTEMI) și infarct miocardic cu supradenivelare ST (STEMI; Fig. 11-1). Sindroamele coronariene acute sunt eterogene; severitatea lor clinică variază de la o afecțiune asimptomatică, recunoscută doar printr-o modificare a electrocardiogramei (ECG), până la un eveniment exploziv, care pune viața în pericol. Cel mai frecvent proces fiziopatologic care stă la baza sindroamelor coronariene acute este ruptura sau eroziunea unei plăci aterosclerotice instabile, cu formarea ulterioară a unui tromb trombocitar-fibrină. Vasospasmul și vasoconstricția coronariană, progresia aterosclerozei și cererea crescută de oxigen miocardic în prezența unui aport limitat și fix pot juca, de asemenea, roluri patogenetice. [10] Gradul în care fluxul sanguin coronarian este afectat, nivelul necesarului miocardic de oxigen, prezența sau absența fluxului colateral și alți factori specifici pacientului se combină pentru a determina prezentarea clinică.

CONFIGURARE CLINICĂ

Majoritatea pacienților care prezintă un sindrom coronarian acut au antecedente de angină pectorală, iar aproximativ 80% au antecedente de boală coronariană. Trei sferturi dintre pacienții cu NSTEMI și puțin mai mult de jumătate dintre pacienții cu AU sunt bărbați. Cu toate acestea, femeile predomină în rândul populației în vârstă în expansiune rapidă cu angină instabilă. [11-13]

S-a descoperit că sindromul coronarian acut are o periodicitate circadiană, incidența maximă având loc între miezul nopții și 6 DIMINEAȚA . [14] Sindroamele coronariene acute pot fi precipitate de exerciții fizice intense, în special la persoanele care au început să se sedizeze anterior. Stresul emoțional, inclusiv cel creat de dezastrele naturale, poate duce la ruperea plăcii, coronariene acută

TABELUL 11-2

Trei prezentări principale ale anginei instabile

Clasă	Prezentare
angina de odihna *	Angina pectorală care apare în repaus și prelungită, de obicei mai mare de 20 min
Angina de nou debut	Angină nou-debut de cel puțin severitatea CCS clasa III
Creșterea anginei pectorale	Angina pectorală diagnosticată anterior, care a devenit evident mai frecventă, cu o durată mai lungă sau cu un prag mai scăzut (adică, crescută cu 1 sau mai multe clase ale Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS) până la cel puțin severitatea CCS clasa III)

*Pacienții cu NSTEMI prezintă de obicei angină în repaus.
De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 2007;50:e1-e157.

11

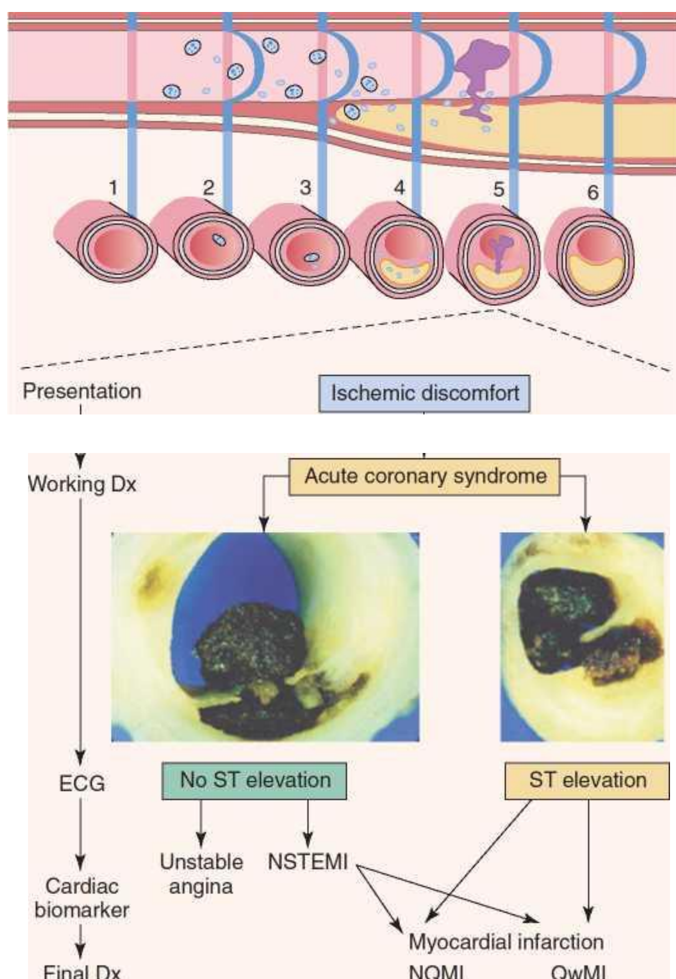


FIGURA 11-1 Sindroame coronariene acute. Secțiunea longitudinală a unei artere descrie cronologia aterogenezei de la o arteră normală (1) până la inițierea leziunii și acumularea de lipide extracelulare în intimă (2), până la evoluția la stadiul fibrogras (3), la progresia leziunii cu expresie procoagulantă și slăbirea calotei fibroase (4). Un SCA se dezvoltă atunci când placa vulnerabilă sau cu risc ridicat suferă o întrerupere a capacului fibros (5); ruperea plăcii este stimulul pentru trombogeneză. Resorbția trombului poate fi urmată de acumularea de colagen și creșterea celulelor musculare netede (6). După ruperea unei plăci vulnerabile, pacienții experimentează disconfort ischemic rezultat din reducerea fluxului prin artera coronară epicardică afectată.

Reducerea fluxului poate fi cauzată de un tromb complet ocluziv *(jumătatea inferioară dreapta)* sau un tromb subtotal ocluziv *(jumătatea inferioară stângă)*. Pacienții cu disconfort ischemic se pot prezenta cu sau fără supradenivelare a segmentului ST pe ECG. Dintre pacienții cu supradenivelare a segmentului ST, cei mai mulți dezvoltă în cele din urmă un IM cu undă Q (QwMI), în timp ce câțiva dezvoltă un IM fără undă Q (NQMI). Pacienții care se prezintă fără supradenivelare a segmentului ST suferă de angină instabilă sau de NSTEMI, o distincție făcută pe prezența sau absența unui marker cardiac seric, cum ar fi CK-MB sau o troponină cardiacă. Spectrul de manifestări clinice, de la angina instabilă până la NSTEMI și STEMI, este denumit sindroame coronariene acute. Dx, diagnostic; CK-MB, izoenzima MB a creatin kinazei. *(Din Antman EM, Braunwald E: infarctul miocardic cu supradenivelare a ST; Patologia, fiziopatologia și caracteristicile clinice. În Libby P Bonow RO, Mann DL, Zipes D [eds]; Braunwald's Heart Disease, a 8-a ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, pp. 1202087-1232)*

sindrom și moarte subită cardiacă. [15] Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de sindrom coronarian acut apar la pacienți fără declanșator identificabil.

Istorie

Semnul distinctiv al unui sindrom coronarian acut este durerea toracică ischemică (Tabelul 11-3). În angina instabilă și NSTEMI, durerea ischemică este de obicei treptată și poate să nu atingă intensitatea maximă timp de câteva minute. În infarctul miocardic , această durere începe în mod caracteristic brusc, este constantă și durează mai mult de 30 de minute. [16] În schimb, în angina instabilă, durerea crește și scade frecvent, durând de la câteva minute până la atât de lungă, dar de obicei mai puțin de 20 de minute. [17] Pacienții descriu frecvent durerea folosind termeni precum *presiune, arsură, roade, strângere, greutate* și atunci când este severă, *strivire.* Aceste descrieri sugerează o origine mai degrabă viscerală decât superficială. Disconfortul variază de la ușor la foarte sever, în funcție de percepția pacientului și de masa de miocard ischemică sau necrotică. Durerea cauzată de ischemie este exacerbată de efort și poate diminua odată cu repausul. Durerea toracică trecătoare, înjunghiată în natură, pozițională, pleuritică, reprodusă la palpare sau care persistă zile întregi este rareori cauzată de un sindrom coronarian acut.

Durerea într-un sindrom coronarian acut este cel mai frecvent - localizată în centrul sau stânga toracelui, cu radiații la umărul și brațul stâng, gât și maxilar (Fig. 11-2). [18] Mai rar, durerea este epigastrică, ceea ce determină pacientul (sau medicul) să o confunde cu indigestie. Rareori, durerea toracică ischemică poate fi percepută în partea dreaptă a toracelui sau în regiunea interscapulară. Durerea severă care iradiază prin piept în spate sugerează mai mult disecția aortică decât sindromul coronarian acut. Durerea pe care pacientul o poate localiza arătând cu un deget este rareori de origine ischemică; mai degrabă, durerea ischemică ocupă de obicei o suprafață substanțial mai mare. Semnul Levine (numit după Dr. Samuel A. Levine), în care un pacient pune un pumn strâns peste piept în timp ce descrie durerea, este observat în mod clasic în infarctul miocardic acut (Fig. 11-3). Diagnosticul diferențial al durerii toracice în funcție de localizarea durerii este prezentat în Figura 11-4 .

Pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), în special infarct miocardic acut (atât STEMI, cât și NSTEMI), pot prezenta alte simptome, cel mai frecvent dispnee, diaforeză, greață, vărsături și palpitații care însoțesc durerea. Simptomele gastrointestinale sunt cel mai frecvent observate cu ischemia peretelui inferior, mai degrabă decât a peretelui anterior. Alte simptome includ reținerea sau anxietatea, sincopa, insuficiența cardiacă acută, slăbiciunea generalizată și modificările acute ale stării mentale. Simptomele care nu includ durerea toracică la pacienții cu SCA sau care sunt silențioase din punct de vedere clinic apar mai frecvent la femei, [11,12,19.] adulți în vârstă, [20] pacienții cu diabet zaharat și cei cu antecedente de insuficiență cardiacă. Când aceste simptome, cel mai frecvent dispneea, apar fără durere în piept, ele pot fi denumite „echivalente anginoase". Episoadele de ischemie silențioasă pot fi detectate prin monitorizarea ambulatorie a segmentului ST.

Examenul fizic

Examenul fizic al pacienților cu sindrom coronarian acut poate varia de la complet neremarcabil la dramatic, în funcție de gradul și localizarea ischemiei, precum și de factorii individuali ai pacientului. Semnele mai severe descrise aici însoțesc frecvent infarctul miocardic acut, inclusiv NSTEMI, mai degrabă decât angina instabilă. La acesta din urmă, semnele de ischemie acută pot fi tranzitorii și se rezolvă rapid după dispariția ischemiei.

Pacienții cu sindrom coronarian acut par frecvent anxioși și mulți sunt neliniștiți în încercarea de a găsi o poziție confortabilă. Pacienții își pot masa pieptul. Diaforeza, uneori profundă, este frecvent întâlnită, în special în infarctul inferior. Paloarea pielii poate fi evidentă. Frecvența cardiacă poate fi variabilă, în funcție de gradul de anxietate, starea hemodinamică, localizarea ischemiei și ritmul cardiac subiacent. De obicei, ritmul cardiac este crescut și sunt prezente bătăi premature ventriculare. Cu toate acestea, ischemia inferioară este frecvent însoțită de bradicardie.

TABLE 11-3 Cardiovascular Causes of Chest Pain

Condition	Location	Quality	Duration	Aggravating or Relieving Factors	Associated Symptoms or Signs
Angina	Retrosternal region; radiates to or occasionally isolated to neck, jaw, epigastrium, shoulder, or arms (left is common)	Pressure, burning, squeezing, heaviness, indigestion	<2-10 min	Precipitated by exercise, cold weather, or emotional stress; relieved by rest or nitroglycerin; atypical angina (Prinzmetal's) may be unrelated to activity; often early morning	S_4, or murmur of papillary muscle dysfunction during pain
Rest or unstable angina	Same as angina	Same as angina but may be more severe	Usually <20 min	Same as angina, with decreasing tolerance for exertion or at rest	Similar to stable angina, but may be pronounced. Transient cardiac failure can occur.
Myocardial infarction	Substernal and may radiate like angina	Heaviness, pressure, burning, constriction	Sudden onset, 30 min or longer but variable	Unrelieved by rest or nitroglycerin	Shortness of breath, sweating, weakness, nausea, vomiting
Pericarditis	Usually begins over sternum or toward cardiac apex and may radiate to neck or left shoulder; often more localized than the pain of myocardial ischemia	Sharp, stabbing, knifelike	Lasts many hours to days; may wax and wane	Aggravated by deep breathing, rotating chest, or supine position; relieved by sitting up and leaning forward	Pericardial friction rub
Aortic dissection	Anterior chest; may radiate to back	Excruciating, tearing, knifelike	Sudden onset, unrelenting	Usually occurs in setting of hypertension or predisposition (e.g., Marfan's syndrome)	Murmur of aortic insufficiency, pulse or blood pressure asymmetry; neurologic deficit
Pulmonary embolism (chest pain often not present)	Substernal or over region of pulmonary infarction	Pleuritic (with pulmonary infarction) or angina-like	Sudden onset; minutes to <1 hr	May be aggravated by breathing	Dyspnea,tachypnea,tachycardia; hypotension, signs of acute right-sided heart failure, and pulmonary hypertension with large emboli; rales, pleural rub, hemoptysis with pulmonary infarction
Pulmonary hypertension	Substernal	Pressure; oppressive		Aggravated by effort	Pain usually associated with dyspnea, signs of pulmonary hypertension

From Andreoli TW, Bennet JC, Carpenter CCJ, Plum F: Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In Andreoli TW, Bennet JC, Carpenter CCJ, Plum F (eds): Cecil Essentials of Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 11.

Pacienții cu angină instabilă sunt adesea normotensivi. Când durerea și/sau anxietatea sunt severe, tensiunea arterială poate fi crescută ca o consecință a descărcării adrenergice. În ischemia inferioară, hipotensiunea arterială este frecventă din cauza excesului de descărcare parasimpatică. Administrarea de nitrați poate reduce sau elimina durerea ischemică, dar poate intensifica hipotensiunea arterială, în special la subgrupul de pacienți cu ischemie sau infarct ventricular drept.

Temperatura corpului este de obicei normală la pacienții cu angină instabilă. La pacienții cu infarct miocardic, febra se dezvoltă frecvent ca răspuns nespecific la necroza miocardică. La astfel de pacienți, febra este de obicei de grad scăzut, începe în 4 până la 8 ore de la infarct și se rezolvă în 4 până la 5 zile.

În angina instabilă, ritmul respirator este cel mai adesea normal atunci când pacientul nu are durere. O frecvență respiratorie crescută poate fi observată în infarctul miocardic acut, fie din durere și anxietate, fie din disfuncția ventriculară stângă. Presiunea venoasă jugulară este normală sau ușor crescută la majoritatea pacienților cu sindrom coronarian acut. Plămânii sunt de obicei limpezi la pacienții cu angină instabilă. În prezența infarctului miocardic acut, complicat de disfuncția ventriculară stângă acută, se pot auzi zgomote umede sau șuierătoare.

Examenul cardiac

În ciuda simptomelor severe și a ischemiei extinse, examenul cardiac este adesea remarcabil de normal la pacienții cu sindrom coronarian acut. Anomaliile sunt mai frecvente la cei cu infarct miocardic acut decât la cei cu angină instabilă, dar pot apărea tranzitoriu în întregul spectru al sindromului coronarian acut.

Palparea precordiului poate dezvălui o pulsație sistolică anormală la stânga sternului, reflectând un segment diskinetic al ventriculului stâng. Un impuls presistolic palpabil la vârf apare de obicei tranzitoriu în timpul ischemiei active la pacienții cu angină instabilă, dar poate fi prezent timp de câteva zile la pacienții cu infarct miocardic. Un prim zgomot al inimii poate reflecta o disfuncție acută a ventriculului stâng sau poate fi auzit în prezența unui bloc atrioventricular de gradul I. Un al patrulea zgomot cardiac, frecvent audibil la pacienții cu sindrom coronarian acut, se aude de obicei cel mai bine între marginea sternului stâng și apex și reflectă reducerea complianței ventriculare stângi asociată cu ischemie. Un al treilea zgomot cardiac este cauzat de decelerarea rapidă a fluxului sanguin transmitral în timpul umplerii diastolice precoce a ventriculului stâng și sugerează o disfuncție sistolică a ventriculului stâng.

Suflule sistolice sunt frecvente la pacienții cu sindrom coronarian acut. Un suflu holosistolic apical rezultă de obicei din insuficiența mitrală, care poate fi cauzată de disfuncția ischemică și deplasarea aparatului valvei mitrale. Acest suflu poate apărea temporar în timpul episoadelor de ischemie. Suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană - cauzat de ischemie sau infarct ventricular drept se aude de-a lungul marginii sternului stâng și se accentuează prin inspirație.

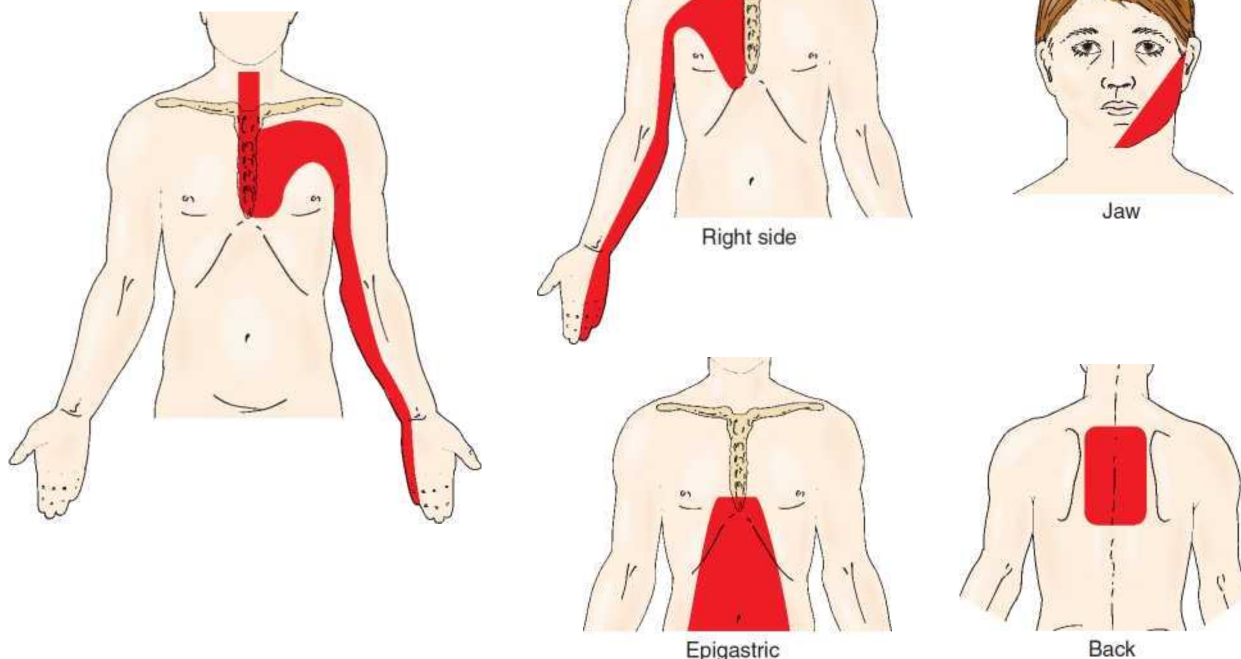


FIGURA 11-2 Modele de durere cu ischemie miocardică. Distribuția obișnuită este trimiterea către întreaga regiune sau o parte a sternului, partea stângă a toracelui și gâtul și partea ulnară a antebrațului și mâinii stângi. Cu dureri ischemice severe, pieptul drept și brațul drept sunt adesea implicate, deși implicarea izolată a acestor zone este rară. Alte locuri implicate uneori, fie singure, fie împreună cu alte locuri, sunt maxilarul, epigastrul și spatele. *(Din Braunwald E: The History. În Braunwald E, Zipes DP, Libby P [eds]: Heart Disease, a 6-a ed. Philadelphia, Saunders, 2001, p. 33.)*

Electrocardiograma și markerii biochimici ai necrozei miocardice (discutate în alte capitole) sunt de mare ajutor atât în diagnostic, cât și în stratificarea riscului și, împreună cu constatările clinice, sunt de ajutor în selectarea terapiei.

Alte modalități de diagnostic

Ocazional, diagnosticul unui sindrom coronarian acut rămâne incert, în ciuda evaluării istoricului,

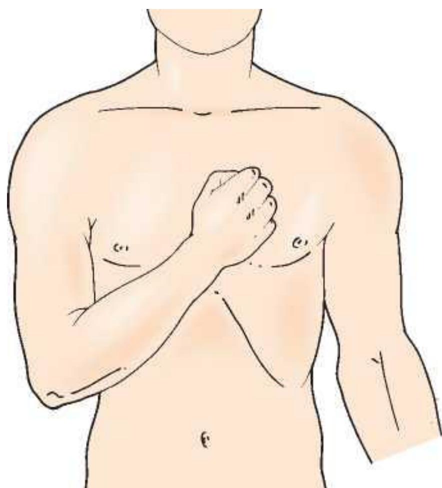


FIGURA 11-3 Semnul Levine al ischemiei miocardice acute. Pumnul strâns aproximează zona de disconfort ischemic.

examen fizic, ECG și markeri cardiaci. În aceste circumstanțe neobișnuite, pot fi utilizate și alte modalități de diagnosticare. În cadrul unui sindrom coronarian acut, regiunea miocardului care este ischemică devine disfuncțională . Dacă regiunea disfuncțională este suficient de mare, o anomalie de mișcare a peretelui poate fi detectată prin ecocardiografie bidimensională sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN). Perfuzia miocardică poate fi evaluată folosind tehnici de imagistică cardiacă nucleară, RMN și tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Absența unei anomalii *de* perfuzie face ca diagnosticul de ischemie acută să fie puțin probabil. În cele din urmă, la pacienții la care se ia în considerare terapia de reperfuzie, dar diagnosticul rămâne incert, angiografia coronariană de urgență poate identifica o arteră coronară oclusă sau sever stenozată și permite intervenția coronariană percutanată imediată.

RECUNOAȘTEREA CLINICĂ A SIndroamelor coronariene acute

Recunoașterea clinică a sindroamelor coronariene acute necesită o anamneză atentă, un examen fizic, electrocardiografie și măsurarea markerilor serici ai leziunii miocardice și integrarea lor, după cum s-a menționat. Recunoașterea clinică în timp util și precisă este esențială. Adesea, repetarea anumitor aspecte ale evaluării, cum ar fi examenul fizic, ECG și nivelul troponinei, poate dezvălui anomalii nedetectate anterior care pot ajuta la diagnostic. Aceste informații ar trebui să fie

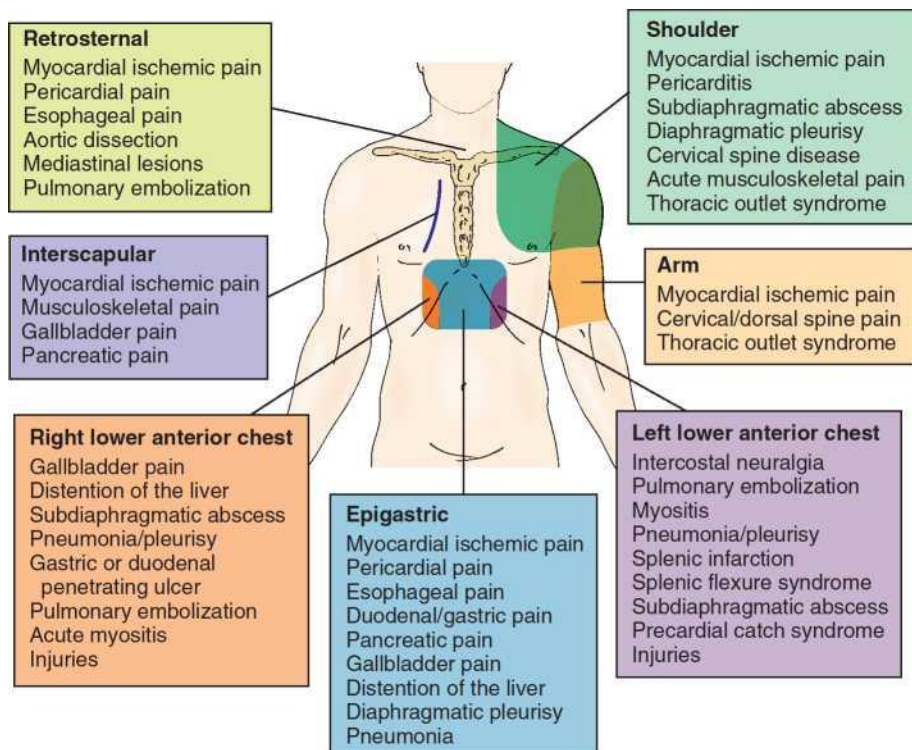


FIGURE 11-4 Differential diagnosis of chest pain according to where pain starts. Serious intrathoracic or subdiaphragmatic diseases are usually associated with pains that begin in the left anterior chest, left shoulder or upper arm, interscapular region, or epigastrium. *(From Braunwald E: The history. In Zipes DP, Libby P Bonow RO, Braunwald E [eds]: Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005, p 68.)*

utilizat pentru a stabili probabilitatea diagnosticului unui sindrom coronarian acut (Tabelul 11-4) și riscul pe termen scurt al dezvoltării unui rezultat advers (Tabelul 11-5). Apoi poate fi inițiat un tratament rapid și adecvat al acestei afecțiuni care poate pune viața în pericol .

Confirmare

Dr. Howard A. Cooper a fost coautor al acestui capitol în prima ediție a acestei cărți. O parte din materialul acelui capitol a fost continuat în această ediție. Eforturile Dr. Cooper sunt recunoscute cu recunoștință.

TABELUL 11-4 Probabilitatea ca semnele și simptomele să reprezinte un sindrom coronarian acut

	Probabilitate		
Caracteristică	**Ridicat** *(Orice dintre următoarele)*	**Intermediar** *(Absența caracteristicilor cu probabilitate ridicată și prezența oricăreia dintre următoarele)*	**Scăzut** *(Lipsa caracteristicilor cu probabilitate mare sau medie, dar poate avea următoarele)*
Istorie	Durere în piept sau braț stâng sau disconfort ca simptom principal	Dureri în piept sau braț stâng sau disconfort ca simptome principale	Simptome ischemice probabile în absența oricăreia dintre caracteristicile de probabilitate intermediară
	Istoricul cunoscut al CAD, inclusiv MI	Vârsta peste 70 de ani, sex masculin	Consumul recent de cocaină
Examinare	Suflu RM tranzitoriu, hipotensiune arterială, diaforeză, edem pulmonar sau burlane	Boala vasculară extracardiacă	Disconfort toracic reprodus prin palpare
ECG	Deviație nouă sau probabil nouă, tranzitorie a segmentului ST (1 mm sau mai mult) sau inversare a undei T în mai multe derivații precordiale	unde Q fixe; Depresiunea ST de 0,5 până la 1 mm sau inversarea undei T mai mare de 1 mm	Aplatizarea sau inversarea undei T mai mică de 1 mm în derivații cu unde R dominante; ECG normal
Cardiac markere	Niveluri cardiace crescute de TnI, TnT sau CK-MB	Normal	Normal

CAD, boala coronariană; CK-MB, izoenzima MB a creatin kinazei; MR, insuficiență mitrală; Tnl, troponina I; TnT, troponina T.

De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 2007;50:e1-e157.

TABLE 11—5 Short-Term Risk of Death or Nonfatal Myocardial Infarction in Patients With Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

11

	Risk		
Feature	**High** ***(At Least one of the Following Features Must Be Present)***	**Intermediate** ***(No High-Risk Feature, but Must Have One of the Following)***	**Low** ***(No High- or IntermediateRisk Features but May Have Any of the Following)***
History	Accelerating tempo of ischemic symptoms in preceding 48 hr	Prior MI, peripheral or cerebrovascular disease or CABG, prior aspirin use	
Character of pain	Prolonged ongoing (longer than 20 min) rest pain	Prolonged (longer than 20 min) rest angina, now resolved, with moderate or high likelihood of CAD; rest angina (longer than 20 min) or relieved with rest or sublingual NG; nocturnal angina; new-onset or progressive CCS class III or IV angina in the past 2 wk without prolonged (longer than 20 min) rest pain but with intermediate or high likelihood of CAD	Increased angina frequency, severity, or duration; angina provoked at a lower threshold; new-onset angina with onset 2 wk to 2 mo prior to presentation
Clinical findings	Pulmonary edema, most likely caused by ischemia; new or worsening MR murmur; S_3 or new or worsening rales; hypotension, bradycardia, tachycardia; age > 75 yr	Age > 70 yr	
ECG	Angina at rest with transient ST-segment changes > 0.5 mm Bundle-branch block, new or presumed new Sustained ventricular tachycardia	T-wave changes Pathologic Q waves or resting ST depression less than 1 mm in multiple lead groups (anterior, inferior, lateral)	Normal
Cardiac markers	Elevated TnT, TnI, or CK-MB level (e.g., TnT or TnI > 0.1 ng/mL)	Slightly elevated cardiac TnT, TnI, or CK-MB level (e.g., TnT >0.01 but <0.1 ng/mL)	Normal

*Estimarea riscurilor pe termen scurt de deces și evenimente ischemice cardiace nonfatale în UA (sau NSTEMI) este o problemă complexă multivariabilă care nu poate fi specificată complet într-un tabel ca acesta; prin urmare, acest tabel este menit să ofere îndrumări și ilustrații generale, mai degrabă decât algoritmi rigizi.

CABG, bypass coronarian; CAD, boala coronariană; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CK-MB, creatin kinază, fracțiune MB; MR, insuficiență mitrală; NG, nitroglicerină; TnI, troponina I; TnT, troponina T.

De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 50:e1-e157, 2007.

REFERINȚE

1. Heberden W: Câteva relatări despre tulburările de sân. Med Trans R Col Physicians (Londra) 1772;2:59-67.
2. Obrastzov WP, Strazhesko ND: [Zur kenntnis der thrombose der koronararterien des herzens.] Z Klin Med 1910;71:116-132.
3. Herrick JB: Anumite caracteristici clinice ale obstrucției bruște a arterelor coronare. JAMA 1912;59:2015-2020.
4. Sampson JJ, Eliaser M: Diagnosticul ocluziei acute a arterei coronare iminente. Am Heart J 1937;13:675-686.
5. Feil H: Durerea preliminară în tromboza coronariană. Am J Med Sci 1937;193:42-48.
6. Fowler NU: Angina „preinfarcțională": necesitatea unei definiții obiective și a unui studiu clinic controlat al managementului acesteia. Circulation 1971;44:755-758.
7. Fuster V, Steele PM, Chesebro JH: Rolul trombocitelor și trombozei în boala coronariană aterosclerotică și moartea subită. J Am Coll Cardiol 1985;5:175B-184B.
8. Braunwald E: Angina instabilă. O clasificare. Circulation 1989;80:410-414.
9. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul - pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 2007;50:e1-e157.
10. Braunwald E: Angina instabilă: O abordare etiologică a managementului. Circulation 1998;98:2219-2222.
11. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH și colab: Rezultatul și profilul femeilor și bărbaților care se prezintă cu sindroame coronariene acute: Un raport de la TIMI IIIB. Anchetatorii TIMI. Tromboliza în infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1997;30:141-148.
12. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD și colab: Sex, prezentare clinică și rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute. Utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse în sindroamele coronariene acute IIb Investigatorii. N Engl J Med 1999;341:226-232.
13. Cannon CP, Braunwald E: Angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes D (eds): Braunwald's Heart Disease, ed. a 8-a. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, pp 1319-1343.
14. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH și colab: Variația circadiană a debutului anginei instabile și a infarctului miocardic acut fără undă Q (registrul TIMI III și TIMI IIIB). Am J Cardiol 1997;79:253-258.
15. Leor J, Poole WK, Kloner RA: Moarte subită cardiacă declanșată de un cutremur. N Engl J Med 1996;334:413-419.
16. Morris DC: Durerea toracică la pacienții cu infarct miocardic. În Hurst JW, Morris DC (eds): Chest Pain. Armonk, NY, Futura, 2001, pp 275-285.
17. Hurst JW: Durerea toracică la pacienții cu angină pectorală. În Hurst JW, Morris DC (eds): Chest Pain. Armonk, NY, Futura, 2001, pp 249-274.
18. Swap CJ, Nagurney JT: Valoarea și limitările istoricului durerii toracice în evaluarea pacienților cu suspectare de sindroame coronariene acute. JAMA 2005;294:2623-2629.
19. Patel H, Rosengren A, Ekman I: Simptome în sindroamele coronariene acute: sexul face diferența? Am Heart J 2004;148:27-33.
20. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND III și colab.: Prevalența, factorii predispozanți și prognosticul - infarctului miocardic nerecunoscut clinic la vârstnici. J Am Coll Cardiol 2000;35:119-120.

CHAPTER 12

Biomarkers in Acute Ischemic Heart Disease

Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Kristian Thygesen, and Harvey D. White

În medicină, ca și în orice comunicare umană , este esențial să se definească clar entitățile despre care se discută. Istoria medicinei este plină de exemple de eșec de comunicare care rezultă din definirea proastă a unei anumite entități de boală. În practica clinică, precum și în știința clinică, o definiție clară a bolii diagnosticate sau studiate este primul pas în realizarea unui control eficient al bolii respective. Definițiile exacte, clare și ușor de interpretat ale unei entități bolii permit medicilor să comunice între ei, să studieze boala și, în cele din urmă, să explice pacienților implicațiile afecțiunii specifice de care suferă pacientul. Criteriile de diagnostic ale unui om de știință clinică trebuie să fie exacte și reproductibile, astfel încât pacienții similari cu boala studiată să poată fi introduși în studii clinice. În cele din urmă, rezultatele studiilor clinice care implică pacienți cu diagnostice clar definite pot fi generalizate pentru managementul altor pacienți care îndeplinesc aceleași criterii de boală . Rezultatele unui studiu clinic pot fi comparate cu rezultatele altora, atâta timp cât se folosesc aceleași definiții și criterii ale bolii.

Având în vedere importanța mondială a morbidității și mortalității legate de bolile cardiovasculare, au fost depuse eforturi științifice considerabile pentru identificarea instrumentelor pentru definirea cu acuratețe a diferitelor sindroame ale bolii cardiace ischemice acute. Biomarkerii sunt teste adjuvante utilizate cu constatările clinice pentru a ajuta medicul să facă un diagnostic clinic precis al unei anumite entități de boală, precum și să prezică prognosticul acesteia. Diferiți biomarkeri au fost utilizați de zeci de ani la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută; cu toate acestea, apariția testelor de troponine foarte specifice a dus la o capacitate îmbunătățită substanțial de a identifica pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și de a evalua nivelul de risc de morbiditate și mortalitate asociate cu aceste sindroame. Alți biomarkeri au fost folosiți în trecut pentru a detecta necroza miocardică; cu toate acestea, utilizarea lor a fost atenuată semnificativ odată cu apariția determinărilor de rutină a troponinei în practica clinică zilnică și investigația clinică.

CE ESTE UN BIOMARKER?

Termenul a fost introdus în 1989 pentru a însemna un parametru biologic măsurabil și cuantificabil (de exemplu, o concentrație a unei substanțe biologice specifice) obținut de la un individ . Concentrarea acestuia implică anumite consecințe fiziopatologice. O varietate de astfel de biomarkeri au fost identificați într-o gamă largă de boli. Cel mai adesea, biomarkerii sunt măsurați din probe de sânge. Cu toate acestea, biomarkerii din alte fluide sau țesuturi corporale sunt, de asemenea, de importanță clinică și de cercetare.

Scopul determinării biomarkerilor cardiovasculare este de a permite clinicienilor să gestioneze în mod optim pacienții cu boli cardiace și vasculare prin definirea prezenței unui proces fiziopatologic specific și prin obținerea de informații de prognostic despre boala care este prezentă. Un biomarker este valoros numai dacă poate fi determinat cu acuratețe și reproductibil în laboratoarele de chimie clinică din întreaga lume. Determinarea biomarkerului trebuie făcută în - condiții standardizate și asociată cu un grad ridicat de sensibilitate și specificitate. În cele din urmă, determinarea nivelurilor specifice de biomarker trebuie să contribuie la gestionarea generală a pacientului cu entitatea bolii în curs de evaluare, dacă acestea vor fi considerate rentabile. Pentru colectarea, prelucrarea și măsurarea biomarkerilor trebuie utilizate tehnici de laborator meticuloase - pentru ca valorile obținute să fie exacte și reproductibile. O atenție inadecvată acordată acurateței și reproductibilității biomarkerului - utilizat poate și va duce la confuzie în cadrul clinic, cu posibile erori medicale asociate.

Biomarkerii implică o varietate de caracteristici despre starea de sănătate sau boală a unui individ. Astfel, biomarkerii sunt văzuți a fi indicatori ai prezenței sau absenței unei boli sau a trăsăturii bolii. [1] Utilizarea testelor de sânge cu troponine pentru a defini diferite sindroame ale bolii cardiace ischemice acute a câștigat o utilizare la nivel mondial. Mai exact, în cadrul clinic adecvat, un nivel crescut al troponinei din sânge este folosit astăzi ca standard de aur pentru identificarea necrozei miocardice ischemice acute - adică - infarctul miocardic acut (IM).

 Definiția clinică a infarctului miocardic acut a fost una dintre cele mai timpurii entități de boală pentru care s-a căutat sprijin pentru diagnosticarea biomarkerilor. Din păcate, și până de curând, idealul unei definiții universal înțelese și aplicate care implică determinarea biomarkerului nu a existat pentru MI. De-a lungul multor decenii, au fost folosite diferite definiții ale MI și, în consecință , a existat confuzie cu privire la definiția exactă a MI. În arena statisticilor de sănătate publică, au existat probleme similare cu diferite studii care utilizează definiții diferite ale IM. Statisticile bazate pe diagnosticul de externare din spital pentru MI 12 sunt, de asemenea, adesea inexacte, deoarece definițiile pentru IM utilizate variază de la un medic la altul.

În urmă cu 40 de ani, biomarkerii utilizați pentru diagnosticul de IM acut au fost nespecifici și adesea testele nu erau foarte reproductibile de la un laborator la altul. Acest lucru a condus la eforturi științifice intense pentru a dezvolta un biomarker foarte reproductibil, sensibil și specific pentru a identifica necroza miocardiană pentru a crea un algoritm clar definit pentru definirea IM în faza sa acută.

Cu mai bine de 30 de ani în urmă, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a căutat să definească MI cu precizie. [2] Cu toate acestea, criteriile utilizate au fost adesea nespecifice sau deschise unor părtiniri importante de interpretare. Astfel, disconfortul clinic toracic al pacientului sau un simptom echivalent, de exemplu, debutul brusc al dispneei inexplicabile, ar putea fi interpretate diferit de către diferiți observatori. În mod similar, o citire a aceleiași electrocardiograme (ECG) poate varia între diferiți electrocardiografi experți. Biomarkerii timpurii au fost nespecifici, iar testele nu au fost foarte reproductibile. În consecință, măsurarea biomarkerilor nu a fost o componentă importantă a definiției originale a OMS a IM acut.

În încercarea de a îmbunătăți acuratețea diagnosticului de IM pentru medici și pentru a facilita compararea rezultatelor din diferite studii clinice, un grup de lucru multinațional sa reunit în 1999 sub auspiciile Societății Europene de Cardiologie și al Colegiului American de Cardiologie. Grupul de lucru a căutat să dezvolte o definiție universală simplă, orientată clinic, pentru IM, care ar putea fi utilizată în practica clinică zilnică și în investigația clinică. Grupul de lucru a avut succes în crearea acestei definiții, care a fost publicată simultan în *European Heart Journal* și *Journal of the American College of Cardiology.* [3]

În centrul acestei noi definiții a IM a fost utilizarea unor biomarkeri foarte sensibili și specifici determinați din probe de sânge în serie. Biomarkerul particular care a câștigat o utilizare aproape universală în diagnosticul IM este troponina (Fig. 12-1). Acest biomarker permite clinicienilor și clinicilor

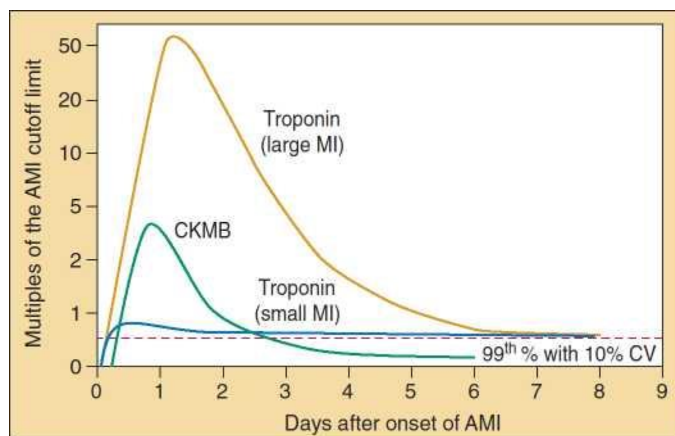


FIGURA 12-1 Cursuri de timp pentru creșterea diferiților biomarkeri după apariția simptomelor de infarct miocardic acut. Observați evoluția în timp a creșterii troponinei în comparație cu CK-MB. Cu testele actuale și utilizarea valorii percentilei 99, se vede că valorile troponinei cresc chiar mai devreme decât izoformele mioglobinei și CK.

oamenii de știință să identifice chiar și cantități mici de miocard necrotic în cadrul clinic. Având în vedere setările clinice specifice și constatările asociate, cum ar fi modificările ischemice în ECG, raportul grupului de lucru din 2000 a stabilit criterii atât pentru IM acut, cât și pentru cel stabilit. [3] Recent, definiția a fost revizuită, pe baza progreselor științifice care au avut loc începând cu anul [2000.4]

Definiția globală a IM din rapoartele din 2000 și 2007 [3, 4] se bazează pe analiza troponinei și identifică infarctele care pot fi prea mici pentru a fi văzute cu ochiul liber în timpul unui examen patologic de rutină. Diagnosticul biomarker la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută a devenit o componentă esențială a evaluării și îngrijirii lor diagnostice. Utilizarea determinărilor nivelului de troponină în gestionarea de rutină a pacienților cu boală cardiacă ischemică acută ajută medicii și oamenii de știință clinicieni mai mult decât să facă diagnosticul de necroză miocardică mai precis. Prezența și gradul de creștere a nivelurilor de troponine din sânge la un pacient cu sindrom ischemic acut are implicații prognostice și terapeutice importante (vezi mai târziu).

De la publicarea raportului Societății Europene de Cardiologie (ESC)-Colegiul American de Cardiologie (ACC) în 2000, care a subliniat utilizarea unor biomarkeri mai noi, foarte sensibili și specifici ai necrozei celulelor miocardice în diagnosticul de IM, mulți investigatori au explorat implicațiile definiției revizuite a MI, în comparație cu diagnosticul mai tradițional și mai puțin specific (mai puțin critic). [5-15] Aceste studii au demonstrat că definiția modernă bazată pe troponine a IM a dus la un număr crescut de pacienți identificați ca având un IM. Această constatare nu este surprinzătoare, deoarece troponina este considerabil mai sensibilă în comparație cu biomarkerii anteriori, cum ar fi creatinkinaza MB (CK-MB). Deoarece troponina identifică infarcte mai mici decât CK-MB, prognosticul acut sau pe termen scurt pentru pacienții cu infarcte troponine-pozitive, CK-MB-negative este mai bun decât cel pentru pacienții cu valori crescute ale troponinei și CK-MB.

Această creștere a numărului de pacienți etichetați cu entitatea de boală, infarctul miocardic, prezintă cardiologilor clinici și de investigație o serie de probleme. De exemplu, un pacient care anterior ar fi fost diagnosticat ca un caz de angină pectorală sau chiar angină instabilă se încadrează acum sub rubrica de diagnostic a IM. Ultimul diagnostic are implicații psihologice și sociale importante pentru pacient. În funcție de angajarea pacientului, anumite cariere pot fi interzise de un diagnostic de IM, iar spectrul dizabilității poate fi ridicat de pacient, membrii familiei și/sau angajator. Implicațiile personale și societale ale definiției bazate pe troponine a IM acut sunt discutate mai pe larg mai târziu.

Având în vedere importanța infarctului miocardic văzut din perspectivă clinică și societală, investigația prospectivă a lui Roger și colegilor [14] are un impact științific și clinic considerabil. Acești investigatori au folosit mai multe definiții standardizate ale MI, inclusiv cea sugerată de primul grup operativ pentru revizuirea definiției. [3] Această comparație a implicat aproape 2000 de pacienți cu următoarele diagnostice de externare - IM acut și vechi, angină instabilă, boală coronariană, angină pectorală și alte forme de boală cardiacă ischemică. Toți pacienții au avut cel puțin una, și adesea în serie, determinări ale troponinei sanguine, creatinkinazei (CK) și fracțiunii MB a nivelurilor CK. Datele biochimice au fost corelate cu informațiile clinice și cu rezultatul pe termen scurt (30 de zile).

După cum era de așteptat, noua definiție (troponină) a MI a identificat substanțial mai mulți pacienți cu necroză miocardică ischemică decât CK singur sau CK combinat cu CK-MB. În funcție de nivelul de troponină selectat ca punct de limită dincolo de care a fost diagnosticat IM, precum și de numărul de probe prelevate, creșterea procentuală a numărului de infarcte diagnosticate doar de troponină a variat de la 35% la 112%. La fel de interesant a fost un grup mult mai mic, dar vizibil de

pacienți care au fost diagnosticați ca având un IM prin nivelul crescut de CK-MB, în ciuda faptului că au o valoare normală a troponinei. În mod clar, acest grup mic, dar important din punct de vedere clinic, de pacienți a fost diagnosticat în mod fals prin criteriul CK-MB, așa cum este susținut de prognosticul lor excelent, atât în studiul lui Roger, cât și al asociaților [14]. iar în altele. Cu toate acestea, prognosticul acelor pacienți cu infarcte mai mici diagnosticați numai prin valori anormale ale troponinei a fost mai bun la 30 de zile (5% mortalitate) în comparație cu pacienții cu infarcte mai mari care au avut atât troponinei crescute, cât și pozitive CK sau CK-MB (11% mortalitate). Aceste observații subliniază faptul că analiza troponinei crește sensibilitatea și specificitatea diagnosticului de infarct.

APLICAȚIE DE DIAGNOSTIC AL BIOMARKELOR DIN DEFINIȚIA UNIVERSALĂ A INFARCTULUI DE MIOCARD

furniza informatiile necesare. [19] Unele teste, inclusiv cele mai multe dintre cele dezvoltate pentru utilizarea la punctul de îngrijire, nu sunt nici pe departe la fel de sensibile ca cele efectuate pe echipamentele mai mari - utilizate în laboratoarele centrale. Trebuie să fiți precauți în utilizarea testelor la punctul de îngrijire pentru a evita subidentificarea pacienților cu risc. Există și alte probleme care trebuie luate în considerare. Interferența fibrinei poate apărea și poate cauza ocazional o valoare ridicată a troponinei. [20] Dacă o valoare pare a fi disproporționată cu alte valori, se sugerează ca proba să fie reacționată și retestată, mai ales dacă sunt utilizate probe de ser. Mai puțin frecvent, pot exista anticorpi cu reacție încrucișată sau anticorpi la proteinele utilizate pentru a produce anticorpi pentru detectarea troponinei. [21, 22] În general, acest artefact este ușor de detectat. Ar trebui să fie suspectat atunci când valorile sunt crescute și rămân rezonabil constante în timp.

Pe măsură ce testele troponinei au devenit mai sensibile, a devenit din ce în ce mai clar că un model în schimbare de valori este cheia pentru a distinge problemele acute de cele mai cronice. Capacitatea de a detecta modificări depinde în mare măsură de precizia testului. În general, a existat o susținere pentru un coeficient de variabilitate de 10% la percentila 99 a unei populații normale. [4, 18] Acest standard a fost rareori îndeplinit cu testele curente, în care variabilitatea este substanțial mai mare. Pentru o vreme, acest lucru i-a determinat pe unii să susțină utilizarea unei valori limită echivalente cu valoarea CV de 10% pentru a proteja împotriva rezultatelor fals pozitive cauzate de imprecizie. [23] Acest lucru se dovedește a fi inutil, deoarece acum este clar că adevăratele valori normale sunt mult mai mici decât cele care pot fi măsurate cu testele contemporane. [24] Cu toate acestea, imprecizia testului face mult mai dificilă detectarea când apare o creștere reală. Astfel, testele care sunt foarte imprecise vor necesita valori foarte mari pentru a arăta diferențele, în timp ce cele care sunt mai precise vor necesita valori mai mici. [25] De obicei, odată ce valorile sunt semnificativ crescute, toate testele dau rezultate destul de bune, cu niveluri relativ scăzute de imprecizie. În această situație, se poate presupune o modificare de 20% sau aproximativ un CV de aproximativ 5% până la 7%. [26]

Dacă se utilizează teste sensibile și URL-ul percentila 99, se va vedea că nivelul troponinei crește mai rapid decât nivelul CK-MB (vezi Fig. 12-1); utilizarea de biomarkeri cum ar fi mioglobina și alți markeri presupus cu creștere rapidă nu mai este așadar necesară pentru a stabili diagnosticul de IAM. [27-29] Această valoare maximizează, de asemenea, sensibilitatea și specificitatea valorilor troponinei la pacienții cu IM (Fig. 12-2). [30] În plus, diagnosticul de IAM poate fi pus la 80% dintre pacienți în decurs de 3 ore de la prezentare, chiar dacă se selectează o cohortă care se prezintă devreme (toate în decurs de 4 ore) pentru evaluare. [31] Detectarea tardivă este, de asemenea, facilitată. [32] Acest lucru se datorează faptului că rata de creștere a nivelului de troponină permite detectarea acestor valori într-un moment mai devreme în timp. Utilizarea ratei de creștere și asocierea cu URL-ul percentilei 99 facilitează rapiditatea și acuratețea diagnosticului.

Atât troponina cardiacă I (cTnI) cât și troponina cardiacă T (cTnT), presupunând teste bune și valori limită adecvate, au rezultate comparabile în ceea ce privește competența lor de diagnosticare. Singura diferență apare la pacienții cu insuficiență renală, la care există mult mai multe creșteri ale cTnT decât ale nivelurilor de cTnI. [33] Studiile patologice au sugerat că aceste creșteri denotă anomalii cardiace și sunt foarte prognostice. [34-38] Astfel, pacienții care au niveluri crescute de cTnT necesită evaluare, dar este posibil să nu aibă boală miocardică acută. Atunci când acești pacienți prezintă IM, valorile lor ulterioare cTn cresc față de valoarea inițială ridicată. Un model în creștere al valorilor cTn îi distinge pe cei care au boală acută de cei cu creșteri cronice. Pacienții cu creșteri ale nivelului de troponină și IM reprezintă un grup cu risc deosebit de ridicat.



Semnificația prognostică a troponinei pare să existe în situații clinice eterogene. [18] Odată ce diagnosticul de sindrom coronarian acut este confirmat, semnificația prognostică a nivelului de troponină crescut este clară. La pacienti

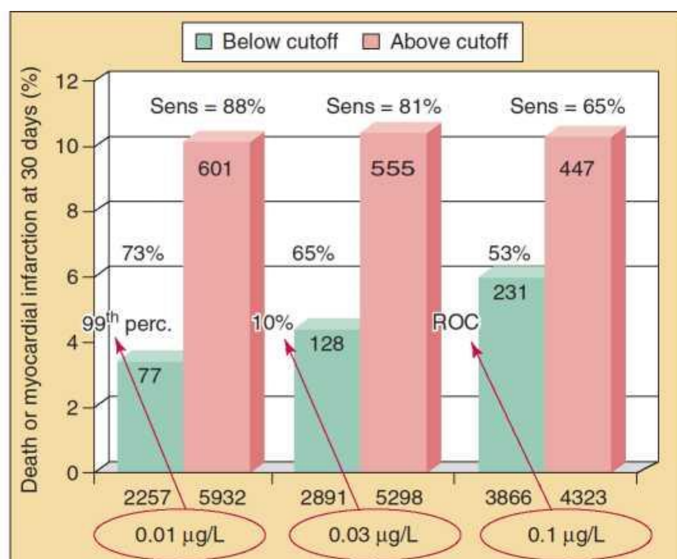


FIGURE 12-2 Various cutoff values used in the GUSTO IV MI trial. Note the improved specificity and sensitivity of the 99th percentile value. *(From James S, Armstrong P Califf R, et al: Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: Prospective verification in the GUSTO-IV trial. Am J Med 2003;115:178-184.)*

care au infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI), cei cu niveluri crescute de troponina au un risc crescut de evenimente adverse ulterioare. [39, 40] Acest lucru este parțial legat de faptul că este nevoie de timp pentru ca nivelul troponinei să crească. Cu toate acestea, atunci când analizele au fost efectuate încercând să corecteze timpul de la debutul simptomelor până la prezentare, efectul este încă observat. În studiile cu angioplastie primară, rata de succes procedurală este mai mică dacă nivelul troponinei este crescut în momentul prezentării decât dacă nu este. [41] În cazul non-STEMI (NSTEMI), constatarea unui nivel crescut al troponinei prevestește un rezultat advers pe termen scurt și indică, de obicei, necesitatea terapiei anticoagulante agresive și a terapiei intervenționale precoce. [42-52] Cu toate acestea, poate exista o eterogenitate a cauzelor infarctului miocardic (Tabelul 12-1). IM poate fi un eveniment spontan legat de ruptura sau fisurarea plăcii, disecția unei plăci aterosclerotice sau, așa cum s-a descris recent, ruptura plăcii nodulare, un IM de tip 1. [4] Alternativ, IM poate fi cauzat de cererea crescută de oxigen miocardic atunci când

TABELUL 12—1 I Clasificarea infarctului miocardic

Tip	Caracteristici
1	Infarctul miocardic spontan legat de ischemia provocată printr-un eveniment coronarian primar (de exemplu, eroziunea sau ruptura plăcii, fisurare, disecție)
2	Infarctul miocardic secundar ischemiei cauzate de dezechilibru între cererea și oferta de oxigen (de exemplu, spasm coronarian, anemie, hipotensiune arterială)
3	Moarte subită cardiacă, cu simptome de ischemie, însoțită prin supradenivelare ST sau bloc de ramură stângă sau tromb coronarian verificat prin angiografie sau autopsie, dar moartea survine înainte ca probele de sânge să poată fi obținute
4a	MI asociat cu PCI
4b	IM asociat cu tromboza de stent verificată
5	MI asociat cu CABG

Adaptare după Thygesen K, Alpert JS, White HD; Grupul de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru redefinirea infarctului miocardic: definiția universală a infarctului miocardic. Eur Heart J 2007;28:2525-2538.

capacitatea inimii de a crește aportul coronarian este incomensurabilă cu această cerere. Acesta poate fi rezultatul anemiei, aritmiei, hipertensiunii sau hipotensiunii, vasoconstricției sau spasmului arterial care provoacă o reducere marcată a gradului de flux sanguin miocardic, cunoscut sub numele de IM de tip 2. În plus, creșterile nivelurilor de troponine asociate cu intervenția coronariană percutanată (ICP; infarct miocardic de tip 4a) ar trebui, de asemenea, desemnate IMA deoarece sunt cauzate de ischemie. Un alt subtip de MI de tip 4 este tipul 4b, care este rezultatul trombozei stentului. În cele din urmă, creșterea nivelului de troponină poate fi utilizată pentru a ajuta la diagnosticarea unui infarct miocardic de tip 5 (adică, un infarct asociat cu bypass-ul coronarian [CABG]). Singura circumstanță în care biomarkerii nu au valoare este atunci când pacientul cu o prezentare tipică pentru ischemie miocardică sau IM moare înainte de a fi posibilă detectarea creșterii biomarkerilor din sânge, fie pentru că proba de testat nu a fost obținută, fie măsurată înainte ca pacientul să cedeze. Astfel de pacienți sunt desemnați ca având un MI de tip 3.

Odată ce creșteri ale biomarkerilor sunt prezente, la fel ca la acești pacienți, încercarea de a diferenția efectele NSTEMI asupra nivelurilor de troponine de cele asociate cu PCI în sine este imposibilă, motiv pentru care o valoare inițială normală este esențială dacă se dorește a se pune un diagnostic de IAM post-PCI. [4] Semnificația prognostică a unei valori crescute a troponinei este legată de mărimea creșterii. Deoarece pot fi detectate grade din ce în ce mai mici de leziune cardiacă, prognosticul acelor pacienți cu valori mai mici este puțin mai puțin advers decât la cei care prezintă valori mai mari. [14] Măsurarea troponinei este, de asemenea, utilă în gestionarea pacienților cu sindroame coronariene acute și în situația post-PCI, după cum s-a menționat, precum și în diagnosticul de reinfarct atunci când pacienții au disconfort toracic recurent. Date recente au sugerat că măsurarea troponinei este la fel de precisă ca determinarea CK-MB pentru identificarea reinfarctului (Fig. 12-3). [53, 54] Având în vedere sensibilitatea și specificitatea crescute a troponinei, s-ar bănui că dacă s-ar realiza un studiu care să compare troponina cu CK-MB pentru identificarea reinfarctului, fostul biomarker ar fi de fapt superior (vezi Fig. 12-3).

Efectul noii definiții bazate pe troponine a infarctului miocardic

ESC și ACC au redefinit criteriile pentru diagnosticul de IM în [2000.3 , 4] Diagnosticul a fost schimbat de la unul bazat pe epidemiologie la o definiție bazată pe creșterea nivelului de tropon în cadrul clinic al ischemiei miocardice. Această schimbare a crescut dramatic frecvența diagnosticului de IM și a afectat studiile epidemiologice și practica clinică , prognosticul pentru IM fiind îmbunătățit. Ocuparea forței de muncă, asigurările de sănătate și evaluarea furnizării asistenței medicale au fost, de asemenea, afectate.

Într-un studiu mic de 401 pacienți internați cu suspiciune de durere toracică cardiacă, implementarea criteriilor de redefinire a crescut numărul de pacienți cu IM cu 26,1% în comparație cu clasificarea OMS. [6] Este de remarcat faptul că criteriile OMS au dus la rate fals pozitive ale diagnosticului de IM de aproximativ 5%. [7] Majoritatea pacienților suplimentari cu diagnosticul de IM au fost diagnosticați anterior ca având angină instabilă, dar 33% au fost diagnosticați anterior ca având alte diagnostice cardiace sau noncardiace.

Într-un studiu comunitar prospectiv din SUA pe 1851 de pacienți care prezentau dureri cardiace, utilizarea punctelor de tăiere contemporane pentru testele troponinei T (cu o creștere sau scădere > 0,03 pg /mL pentru diagnosticul de MI), a existat o creștere cu 74% față de CK și o creștere cu 41% față de criteriile CK-MB pentru IM. [20] Dacă a fost folosit un criteriu de creștere a unui singur nivel de troponină, creșterea diagnosticului față de criteriul CK a fost de 112%. Creșterea a fost deosebit de puternică la femei.

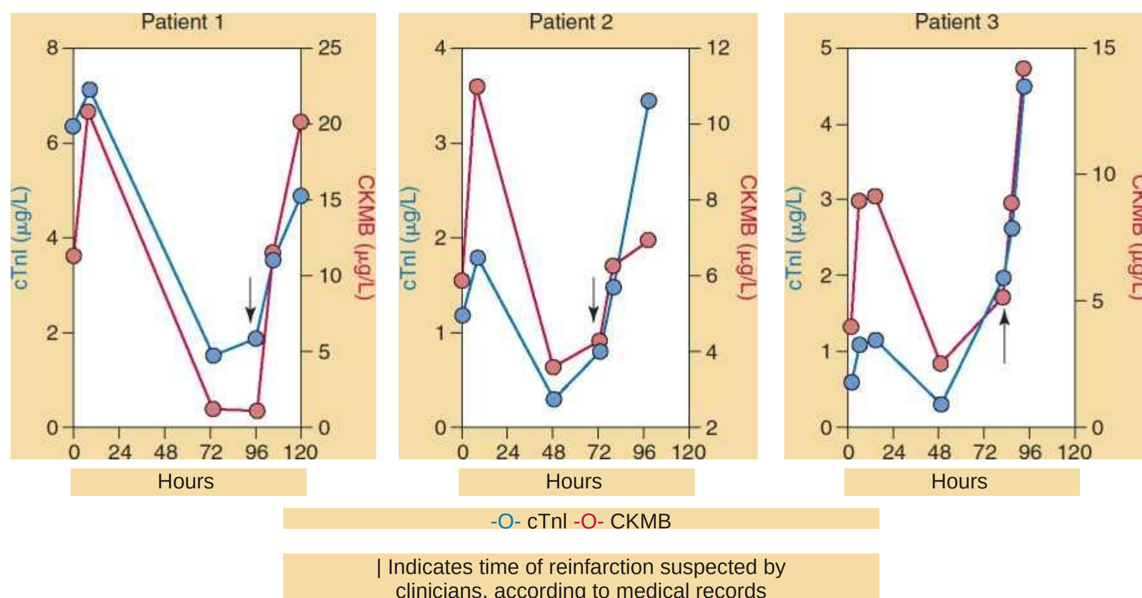


FIGURE 12-3 Use of CK-MB and cTnI for detection of reinfarction after myocardial infarction. *(From Apple F Murakami M: Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. Clin Chem 2005;51:460-463.)*

Pacienții diagnosticați cu criterii numai pentru troponină au fost expuși unui risc crescut, dar cu un risc mai mic decât cei care au avut, de asemenea, niveluri crescute de CK-MB. [14]

Implicații generale ale redefinirii infarctului miocardic

Evoluția definiției unui diagnostic specific, cum ar fi IMA, are o serie de implicații pentru indivizi, precum și pentru societate în general. Procesul de atribuire a unui diagnostic specific unui pacient ar trebui să fie asociat cu o valoare specifică pentru acel pacient. Resursele cheltuite pentru înregistrarea și urmărirea unui anumit diagnostic trebuie să aibă și o valoare specifică pentru societate pentru a justifica efortul. Un diagnostic preliminar sau final este baza pentru sfaturi despre teste de diagnostic ulterioare, tratament, modificări ale stilului de viață și prognostic pentru pacient. Agregatul pacienților cu un anumit diagnostic este baza pentru planificarea asistenței medicale și alocarea de resurse și politici.

Unul dintre scopurile bunei practici clinice este de a ajunge la un diagnostic definitiv și specific, susținut de cunoștințele științifice actuale. Abordarea revizuită în prezent a definiției MI îndeplinește acest obiectiv. Astfel, diagnosticul actual de IAM este un diagnostic clinic bazat pe simptomele pacientului, modificări ECG și markeri biochimici extrem de sensibili, precum și informații obținute din diferite tehnici imagistice. Cu toate acestea, este important să se caracterizeze amploarea infarctului, funcția reziduală a ventriculului stâng și severitatea bolii coronariene asociate, spre deosebire de pur și simplu diagnosticarea IM. Informațiile transmise despre prognosticul pacientului și capacitatea de a se întoarce la muncă necesită mai mult decât doar afirmația că pacientul a suferit un infarct. Ceilalți factori menționați sunt, de asemenea, necesari pentru ca deciziile sociale, familiale și de angajare adecvate să poată fi luate. Au fost dezvoltate o serie de scoruri de risc pentru a prezice prognosticul postinfarct. Clasificarea diferitelor alte entități de prognostic asociate cu necroza miocardică ar trebui să conducă la o reconsiderare a entităților clinice de codificare utilizate în prezent pentru pacienții cu nenumăratele afecțiuni care pot duce la necroză miocardică, cu creșterea în consecință a nivelurilor biomarkerilor.

Modificarea definiției IM va avea un impact substanțial asupra identificării, prevenirii și tratamentului bolilor cardiovasculare la nivel global. Noua definiție va afecta datele epidemiologice din țările în curs de dezvoltare referitoare la prevalență și incidență. Problemele culturale, financiare, structurale și organizaționale legate de diagnosticarea și terapia IMA vor necesita investigații continue. Este esențial ca decalajul dintre progresele terapeutice și cele diagnostice să fie abordat în această zonă în expansiune a bolilor cardiovasculare.

Studii de caz de interpretare corectă a rezultatelor troponinei din sânge

Sensibilitatea și specificitatea ridicate a nivelurilor anormale de troponine din sânge pentru detectarea necrozei celulelor miocardice reprezintă un potențial ajutor și un posibil pericol pentru medic . Pe de o parte, acest biomarker extrem de sensibil poate fi folosit pentru a demonstra că un pacient a suferit un IM mic, dar potențial periculos. Aceste informații ar trebui să-l determine pe clinician să urmeze o strategie medicală agresivă și adesea concomitentă cu o strategie terapeutică intervențională. Pe de altă parte, un nivel crescut de troponină la un pacient cu boală multisistem care implică stări patologice, cum ar fi insuficiența respiratorie și renală, semnifică de obicei necroză miocardică colaterală secundară afecțiunilor medicale subiacente. Această din urmă situație nu este un IM ischemic și nu trebuie tratată ca atare. Secțiunea din acest capitol care se ocupă de măsurarea troponinei și implicațiile acesteia a enumerat un număr de entități clinice, în plus față de IM, care ar putea duce la niveluri anormal de crescute ale troponinei din sânge. Atunci când la astfel de pacienți se găsesc niveluri crescute de troponine, acest lucru implică invariabil un prognostic înrăutățit pentru pacient, chiar dacă nu a apărut un infarct miocardic ischemic. Următoarele trei studii de caz vor demonstra punctele susținute.

Cazul 1

Un bărbat în vârstă de 60 de ani se trezește la primele ore ale dimineții cu un episod sever progresiv de disconfort central toracic.

 Pacienta are angină pectorală stabilă de câțiva ani, tratată medical. Medicul lui l-a informat despre simptomele care ar putea apărea în cazul unui IAM și pacientul îl dizolvă mai întâi pe unul și apoi un al doilea comprimat de nitroglicerină sub limbă. Disconfortul dispare treptat după aproximativ 1 oră. Soția lui este trezită de neliniștea soțului ei și insistă să conducă imediat la serviciul de urgență. La sosirea la spital, un ECG demonstrează 1,5 mm de depresie nouă a segmentului ST în derivațiile V3 până la V6. Un nivel de troponină din sânge obținut la internarea la 12 secția de urgență este crescut. Pacientul este tratat cu aspirină suplimentară, clopidogrel, heparină cu greutate moleculară mică și beta-blocare intravenoasă. Disconfortul lui s-a rezolvat complet și este internat la spital, unde mai târziu în acea dimineață i se face un cateterism cardiac . Acest lucru demonstrează o placă ulcerată cu tromb deasupra care oclude aproape în totalitate artera descendentă anterioară mijloc-stanga. Pacientul are această leziune tratată cu un stent. Pacientul este apoi început cu un - inhibitor intravenos de glicoproteină (GP) IIb/IIIa în laboratorul de cateterism, iar mai târziu în cursul zilei se inițiază terapia cu statine și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în urma procedurii cardiace intervenționale. Recuperarea lui este fără evenimente. O ecocardiogramă transtoracică ulterioară, o lună mai târziu, demonstrează hipokinezia ușoară până la moderată a peretelui anterior al ventriculului stâng.

COMENTARIU : SCENARIUL CLINIC AL ACESTUI PACIENT (SIMPTOME ȘI ANOMALII ECG), LUAT ÎMPREUNĂ CU UN NIVEL CRESCUT AL TROPONINEI DIN SÂNGE, DEMONSTREAZĂ CĂ A APĂRUT UN IAM DE TIP NON-DENIVELARE DE segment ST din cauza rupturii plăcii. Acesta ar fi un AMI de tip 1. Pacientul a fost gestionat corespunzător cu terapie medicală și intervențională modernă, bazată pe dovezi. Recuperarea sa a fost ajutată prin stabilirea diagnosticului corect cu ajutorul măsurării troponinei din sânge.

Cazul 2

O femeie de 50 de ani cu insuficiență renală cronică secundară nefritei interstițiale tratată cu dializă cronică dezvoltă bronhopneumonie extinsă. Este adusă la urgență de către familia ei, unde sunt documentate hipoxemia și hipotensiunea. Este marcat tahipneică și necesită intubare la scurt timp după ce a ajuns la camera de urgență. Este internată în unitatea de terapie intensivă medicală (MICU) și are un curs furtunos de 3 săptămâni acolo, care include sepsis, delir și sindrom de detresă respiratorie a adultului, complicat de crize recurente de hipoxemie severă și hipotensiune arterială. ECG-urile repetate demonstrează doar modificări modeste nespecifice ale undei ST-T care nu sunt observate a fi labile. De mai multe ori, în timpul internării prelungite la MICU, au fost demonstrate valori crescute ale troponinei din sânge. O - ecocardiogramă transto-rasică demonstrează o disfuncție ventriculară stângă ușoară, difuză , cu o fracție globală de ejecție a ventriculului stâng de 48%. Pacientul este tratat cu ventilație asistată , dializă frecventă, antibiotice intravenoase și presori intravenosi. Ea își revine treptat. Nu este supusă cateterismului cardiac în timpul internării. Două luni mai târziu, o ecocardiogramă transtoracică repetată demonstrează o funcție normală a ventriculului stâng, cu o fracțiune de ejecție globală de 67%.

COMENTARIU : Acest pacient a avut necroză a miocitelor ca urmare a unei boli severe multisistem . S-a presupus corect că leziunea miocardică este rezultatul unei combinații de factori, inclusiv hipoxemie, hipotensiune arterială și valori sanguine semnificativ crescute ale diferitelor citokine inflamatorii. Toți acești factori au dus la o leziune miocardică modestă. În niciun moment în timpul spitalizării, ECG-ul sau cursul clinic nu a sugerat ischemie acută. Este posibil, totuși, ca dacă boala aterosclerotică ar fi fost prezentă la acest pacient, o parte din necroza miocitară detectată de troponină ar fi putut fi cauzată de ischemia miocardică secundară bolii coronariene aterosclerotice probabil fixate. Ecocardiograma ei, ulterior normală, susține diagnosticul, pus în MIC, de necroză a miocitelor secundară bolii multisistemice severe a pacientului. Ulterior, leziunea ei miocardică s-a rezolvat, iar fracția de ejecție a ventriculului stâng s-a normalizat după recuperare.

Cazul 3

Un bărbat în vârstă de 35 de ani cu cardiomiopatie dilatată familială cunoscută și insuficiență cardiacă congestivă cronică moderat simptomatică (New York Heart Association [NYHA] Clasa II) este tratat în ambulatoriu, cu un regim medical oral extins, constând din carvedilol, lisinopril, furosemid, spi ronolactonă, digoxină, mononitrat de aspirina și izobidin. Este urmat îndeaproape de medicul său internist și cardiolog. El participă la un program de exerciții de reabilitare cardiacă supravegheat, care include o componentă de antrenament moderat cu greutăți. La o vizită de rutină la cabinetul internist, pacientul se plânge de disconfort toracic drept a doua zi după exercițiile cu greutatea extremităților superioare. La examenul fizic, medicul constată sensibilitate moderată a mușchiului pectoral drept. Nivelurile de troponină din sânge și peptidă natriuretică cerebrală (BNP) sunt ordonate. Rezultatele pentru ambii biomarkeri din sânge sunt moderat crescute. Valoarea BNP a fost crescută în trecut, dar aceasta este prima dată când a fost măsurat un nivel de troponină. Pacientul nu are antecedente familiale de boală cardiacă aterosclerotică sau diabet zaharat, iar valorile tensiunii arteriale sistolice măsurate în cabinetul medicului și la domiciliu au fost întotdeauna sub 110 mm Hg. Un panou lipidic recent a fost normal, cu colesterolul total de 145 mg/dL și o valoare a colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) de 68 mg/dL. Medicii săi discută rezultatele de laborator și clinice și decid că nivelul crescut al troponinei este cauzat de cardiomiopatia lui dilatativă și nu de boala cardiacă ischemică. Dozele medicamentelor sale sunt crescute în serie pe parcursul mai multor săptămâni. Nivelul său de BNP revine la normal cu terapia medicală crescută, dar nivelurile de troponine rămân ușor și persistent crescute. Disconfortul în piept se rezolvă cu căldura locală și odihnă. El relatează că dispneea sa de efort se ameliorează odată cu intensitatea crescută a terapiei medicale.

COMENTARIU : VALOAREA CRESCUTĂ A troponinei la acest pacient denotă necroza miocitelor în curs secundară cardiomiopatiei dilatate familiale subiacente. Este posibil ca acesta să aibă o disfuncție endotelială sau un dezechilibru al cererii de ofertă în subendocard și astfel, într-un sens, să aibă o anumită leziune ischemică a miocardului, dar aceasta nu este rezultatul rupturii plăcii sau al bolii coronariene aterosclerotice. Valoarea crescută a troponinei din sânge nu este rezultatul unei leziuni ischemice aterosclerotice la nivelul miocardului său și, prin urmare, nu indică un IAM acut. Cu toate acestea, un nivel persistent crescut de troponine la un pacient cu insuficiență cardiacă cronică implică un prognostic mai prost pentru acest pacient decât ar fi cazul dacă nivelul troponinei din sânge ar fi fost normal.

Aceste trei scenarii sunt exemple de niveluri crescute de troponine în sânge la trei pacienți cu cauze diferite pentru acest rezultat anormal de laborator. La primul pacient, valoarea crescută a troponinei împreună cu informațiile clinice de susținere au condus la diagnosticul de IAM, cu instituirea unei terapii adecvate, bazate pe dovezi. În cel de-al doilea caz, pacientul a dezvoltat necroză miocardică secundară unei boli multisistem care pune viața în pericol. Miocardul acestui pacient s-a recuperat odată ce boala severă a pacientului s-a rezolvat. În al treilea exemplu, nivelurile de troponine din sânge au fost crescute în al doilea rând la un proces patologic cronic care implică miocardul pacientului. Boala cardiacă ischemică aterosclerotică cu ruptură a plăcii și tromboză arterială coronariană nu a fost prezentă la niciunul dintre ultimii doi pacienți.

UTILIZAREA ALTOR BIOMARKERI

Progresele în biologia vasculară au condus la dezvoltarea unei multitudini de biomarkeri asociați cu diferite niveluri de risc în urma unui sindrom coronarian acut (IM). S-a demonstrat că mulți dintre acești biomarkeri au o semnificație prognostică independentă, dar de multe ori măsurarea acestor noi markeri a fost comparată cu valorile troponinei mai puțin decât cele utilizate în mod optim. Acestea includ markerul inflamator protrombotic CD40, [55] molecule de adeziune, [56] interleu kin (IL), [57] metaloproteinaze de matrice, [58] și fosfolipaza pancreatică A2 (PPLA2), care este asociată cu stabilitatea plăcii. [59] Niveluri mai ridicate ale markerului antiinflamator interleukina-10 sunt asociate cu mai puține evenimente ischemice. [60] Cu toate acestea, în ciuda datelor inițiale interesante care folosesc diferiți biomarkeri noi, singurii doi candidați de frunte care vor fi încorporați în practica clinică sunt proteina C reactivă (CRP) și BNP.

Evaluare a riscurilor

Utilizarea proteinei C-reactive

CRP este cel mai bine studiat dintre markerii inflamatori. [61-71] Este sintetizat de ficat ca răspuns la activarea IL-1 și IL-6 și a factorului de necroză tumorală -a . CRP este crescută odată cu inflamația și se găsește în plăcile ateromatoase, contribuind probabil la instabilitatea plăcii. S-a demonstrat că variația genetică a genei CRP este asociată cu nivelurile CRP și riscul de IM, accident vascular cerebral și mortalitate cardiovasculară.

CRP de înaltă sensibilitate s-a arătat în 22 de studii prospective ca fiind asociată cu un raport de șanse de 1,45 pentru riscul de boală coronariană în populațiile sănătoase în general. [63] În IM, nivelurile sunt legate de inflamația plăcilor de ateroscleroză; răspunsul la necroza miocitelor și ischemie singur nu crește nivelurile. [64] La pacienții cu necroză a miocitelor, nivelurile cresc rapid, dublându-se la fiecare 8 ore și atingând un maxim la 2 până la 4 zile după debutul ischemiei. [65] Nivelurile revin la valoarea de bază în 2 până la 4 săptămâni.

CRP de înaltă sensibilitate (hs) s-a dovedit a fi asociată în mod independent cu riscul pacientului pe termen scurt și lung în NSTEMI și în STEMI. La pacienții cu angină pectorală instabilă, pacienții cu HsCRP > 3,0 mg/L au avut rate mai mari de ischemie recurentă în spital, deces, IM sau revascularizare decât pacienții cu niveluri mai scăzute. [66] În studiul TIMI IIA, pacienții cu niveluri hsCRP > 15,5 mg/L au avut un risc de deces de 10 ori mai mare la 14 zile, comparativ cu pacienții cu niveluri mai scăzute de hsCRP. [67] În studiul CAPTURE, nivelurile hsCRP > 10 mg/L au fost asociate în mod independent cu deces și IM. [68] În studiul FRISC, pacienții cu niveluri inițiale ale hsCRP > 10 mg/L au avut rate mai mari de deces cardiovascular la 3 ani, 16,5% față de 5,7% pentru pacienții cu niveluri < 2,0 mg/L. [69] În studiul GUSTO IV, nivelurile hsCRP > 10 mg/L au fost corelate cu o mortalitate mai mare la 1 an. [70]

La pacienții cu STEMI, nivelurile hsCRP > 3 mg/L au fost asociate cu risc crescut de ischemie recurentă în spital sau IM. [71] Nivelurile > 10 mg au fost asociate cu moartea și IM la 30 de zile, [72] niveluri > 20 mg/L cu deces la 1 an, [73] și niveluri > 25 mg/L cu deces sau IM sau angină la 1 an. [70] Unele studii cu eșantionare precoce înainte de creșterea nivelurilor CRP ca răspuns la necroza miocitelor nu au arătat o relație între nivelurile hsCRP și mortalitatea. [74] Niveluri foarte ridicate (> 200 mg/L) au fost asociate cu riscul de ruptură ventriculară. [73]

Nivelurile de descărcare de hsCRP s-au dovedit a fi mai predictive pentru ratele de deces, IM și ischemie recurentă pe 1 an decât nivelurile de admitere. [75] În studiul CARE, pacienții cu niveluri hsCRP > 10 mg/L măsurate la 6 până la 20 de luni după IM au avut un risc crescut de boală coronariană, deces sau IM. [76] În studiul PROVE-IT, scăderea precoce a lipidelor după niveluri de IM de hsCRP < 2,0 mg/L a fost realizată fie cu atorvastatina, fie

pravastatina au fost asociate cu rate mai scăzute de deces sau IM, [77] și nivelurile hsCRP < 1,0 mg/L au fost asociate cu rate și mai mici de evenimente.

Datele recente pot ajuta la sintetizarea valorii CRP. Cele mai multe rezultate ale studiilor anterioare au sugerat că CRP prezice evenimente mai ulterioare decât troponina. Datele recente PROVE-IT pot fi utile pentru înțelegerea acestei constatări (Fig. 12-4). [77, 78] Valorile CRP care au rămas crescute la 4 până la 6 săptămâni după IM au identificat pacienți cu factori de risc multipli (de exemplu, obezitate, fumat, diabet) care au fost expuși

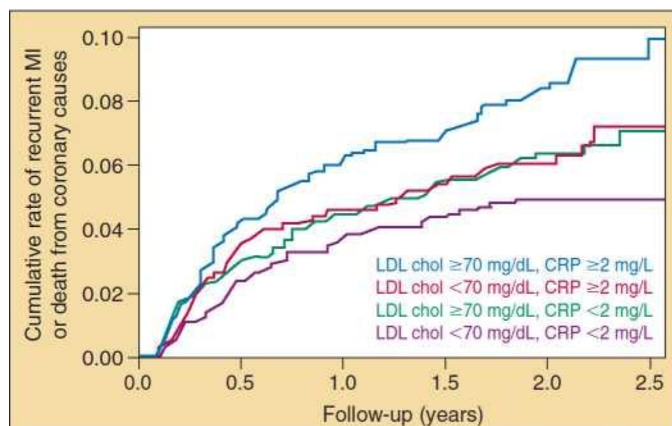


FIGURE 12-4 Prognostic effect of LDL and CRP measured post-MI. Note that both CRP and LDL had potent prognostic effects. *(From Ridker PM, Cannon CP Morrow D, et al; C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005;352:20-28.)*

riscului de evenimente ulterioare, chiar dacă nivelurile LDL au fost controlate.

Există o serie de probleme legate de utilizarea clinică a hsCRP. În primul rând, nivelurile se schimbă dramatic de la prezentarea cu IM la o perioadă ulterioară de recuperare. Momentul de măsurare este astfel important pentru interpretarea nivelurilor hsCRP. Asocierea nivelurilor crescute de CRP poate fi mai puternică cu riscul de mortalitate decât cu riscul de IM. [60] Punctul de reducere optim pentru stratificarea riscului nu a fost definit și nici nivelul țintă dacă sunt utilizate abordări terapeutice pentru scăderea CRP, cum ar fi aspirina, [79.] statine, [80] sau ezetimib. [81]

Utilizarea peptidei natriuretice de tip B

BNP și N-terminal (NT)-pro-BNP sunt produse în ventricule și se corelează cu presiunea ventriculară stângă. Eliberarea este stimulată de o serie de stimuli, inclusiv hipoxie, ischemie, stres crescut pe perete și dilatarea ventriculilor sau atriilor.

Creșterea nivelurilor acestor biomarkeri cu ischemie este cauzată de întinderea miocardică. [82] BNP este sintetizat ca pro-BNP, care este format din 108 aminoacizi. Când este eliberat în circulație, pro-BNP este scindat în fragmentul C-terminal, BNP, care este activ biologic și format din 32 de aminoacizi, și în fragmentul inactiv N-terminal , NT-pro-BNP, care este format din 76 de aminoacizi. Timpul de înjumătățire al BNP este de 20 de minute și al NT-pro-BNP este de 120 de minute.

Există numeroase teste BNP, iar rezultatele diferitelor teste nu pot fi comparate între ele sau cu rezultatele NT-pro-BNP. Ambii sunt predictori puternici de deces și IM în NSTEMI, independent de markerii necrozei miocardice (de exemplu, troponina) și markerii de inflamație (de exemplu, CRP). [83-89] Cu toate acestea, în majoritatea studiilor, semnificația prognostică este predominant la acei pacienți cu valori normale ale troponinei când sunt utilizate testele contemporane și valorile limită recomandate. Nu au fost predictive pentru ischemia recurentă. Descoperiri similare au fost raportate în STEMI.

12

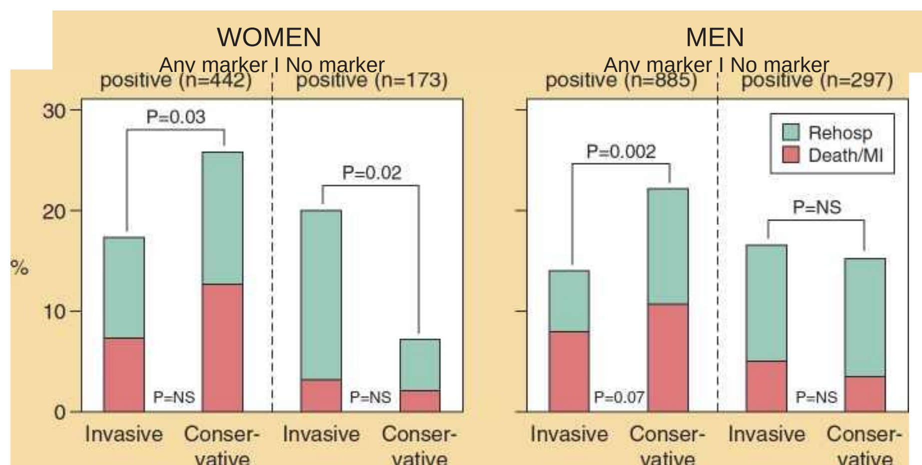


FIGURE 12-5 Outcomes by gender in the Tactics TIMI 18 trial. Note that women most often had elevated values of CRP and/or BNP rather than of troponin. Men tended to have many more elevations in troponin. *(From Bodi V Sanchis J, Llacer A, et al: Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2005;149:268-274.)*

Au existat dovezi contradictorii cu privire la valoarea BNP pentru prezicerea beneficiului revascularizării. [86,90,91] În studiul TACTICS-TIMI-18, nivelurile crescute de BNP nu au fost asociate cu un beneficiu al revascularizării, [86] cu excepția femeilor (Fig. 12-5). În studiul FRISC-II, totuși, a existat o tendință ca pacienții cu niveluri de NT-pro-BNP în cel mai înalt tertil să beneficieze de revascularizare. [92] A existat un beneficiu semnificativ al revascularizării la pacienții care aveau niveluri crescute de NT-pro-BNP și niveluri crescute ale unui marker inflamator, IL-6. În ambele studii, BNP și NT-pro-BNP, respectiv , au fost legate de existența bolii coronariene angiografice, dar nu și de evenimente ischemice recurente.

Evaluarea dinamică a riscului cu modificări ale BNP în timp poate duce la o mai bună predicție a riscului. În studiul PRISM, nivelurile la 72 de ore au adăugat valoare prognostică suplimentară celor luate la internare. [92] Creșterile NT-pro-BNP după internare au fost asociate cu rate mai mari de deces și IM. În schimb, scăderea rapidă a nivelurilor de NT-pro-BNP a fost asociată cu rate scăzute ale evenimentelor. Combinația dintre niveluri normale de tropo nin și niveluri scăzute de BNP a fost asociată cu un risc foarte scăzut de evenimente ischemice.

Există o serie de probleme care trebuie rezolvate înainte ca BNP să poată fi recomandat pentru utilizare clinică de rutină în sindroamele coronare acute. Momentul optim pentru testarea BNP și NT-pro-BNP nu a fost definit. Într-un studiu, nu a existat nicio diferență în valoarea predictivă pentru probele prelevate la internare în comparație cu cele prelevate la 72 de ore. [93] În studiul PRISM, totuși, nivelurile la 72 de ore au adăugat - valoare prognostică suplimentară celor luate la internare. [92] În studiul FRISC II, nivelurile măsurate la 3 și 6 luni au avut o valoare predictivă mai bună decât nivelurile măsurate la internare sau la 48 de ore. [88] În acest moment, nivelurile limită definitive pentru predicția prognostică nu au fost clar definite.

Stratificarea riscului multimarker

Combinația de factori de risc legați de fiziologia patologică diferită pentru evaluarea riscului poate duce la o mai bună predicție a riscului . Astfel, combinarea markerilor necrozei miocitelor (de exemplu, troponine) cu markeri ai inflamației (de exemplu, hsCRP) și markeri ai ischemiei miocardice (de exemplu, BNP legate de întinderea miocardiană) este atractivă. Această abordare a fost testată în mai multe studii și s-a dovedit că oferă o evaluare mai cuprinzătoare a riscului [86,94-96] și adăugați la evaluarea riscului clinic prin scorul de risc TIMI. [97]

POTENȚIALE ÎMBUNĂTĂȚĂRI ÎN ANALIZELE DE BIOMARKER ÎN VIITOR

Progresele în tehnici și utilizări ale biomarkerilor vor avea loc, fără îndoială, în viitor. Tehnicile care sunt probabil cele mai avansate în prezent sunt testele mai sensibile pentru troponina cardiacă. Există dovezi substanțiale că există informații suplimentare prognostice și fiziopatologice în valori sub valoarea URL măsurată în prezent percentilei 99. [24,25,97-99] Se pare că valorile normale, dacă sunt deloc detectabile, sunt de 10 până la 20 de ori mai mici decât cele măsurate în prezent. Dacă da, testele mai sensibile vor îmbunătăți semnificativ capacitatea de a identifica persoanele cu boală cardiacă ischemică acută, [100] dar va exista un preț de plătit pentru această sensibilitate crescută.

Date noi, inclusiv studii de urmărire, arată că valorile cTnI care sunt reduse cu 50% față de percentila 99 sunt asociate cu mai multe evenimente cardiovasculare de-a lungul timpului la cei cu și fără boli de inimă cunoscute, [97.] precum și la pacienții care se prezintă cu durere toracică și IM (fig. 12-6 și 12-7). [98] În timpul urmăririi pe termen lung, astfel de creșteri ale valorilor troponinei au semnificație prognostică. [99] Astfel, scăderea valorii limită indicatoare a necrozei miocardice este în mod clar importantă, deoarece testele devin mai sensibile. Cu toate acestea, există și dovezi, bazate pe testele curente, care demonstrează creșteri ale cTn în absența bolii acute. [33-38,93,100-102] Acest lucru a fost cel mai bine apreciat la pacienții cu disfuncție renală severă, deși este observat și la pacienții cu alte afecțiuni. [104] În studiul Dallas Heart, [102] 0,7% din populația generală a avut valori ale cTnT peste percentila 99. Ei aveau de obicei insuficiență cardiacă, insuficiență renală, hipertrofie ventriculară stângă (LVH) și diabet și, frecvent, toate cele patru. Creșterile de troponine au fost modeste, dar testul cTnT utilizat nu a fost cea mai sensibilă tehnică disponibilă, astfel încât aceste valori ar putea fi chiar mai mari cu teste mai sensibile.

Aceasta înseamnă că, cu teste mai sensibile, poate fi dificil să distingem procesele bolii acute de cele care sunt mai cronice. Acest ultim punct pare să fie cazul pacienților cu insuficiență renală, [36] și este probabil să fie același pentru pacienții cu creșteri cronice ca urmare a diferitelor boli . Testele de troponine mai sensibile necesită încă mai multă validare înainte de a putea fi utilizate clinic. Uneori, revendicările pentru un test mai sensibil pot reprezenta doar o schimbare semnificativă față de un test anterior insensibil. Cu toate acestea, chiar și sensibilitatea crescută a noii generații de troponine

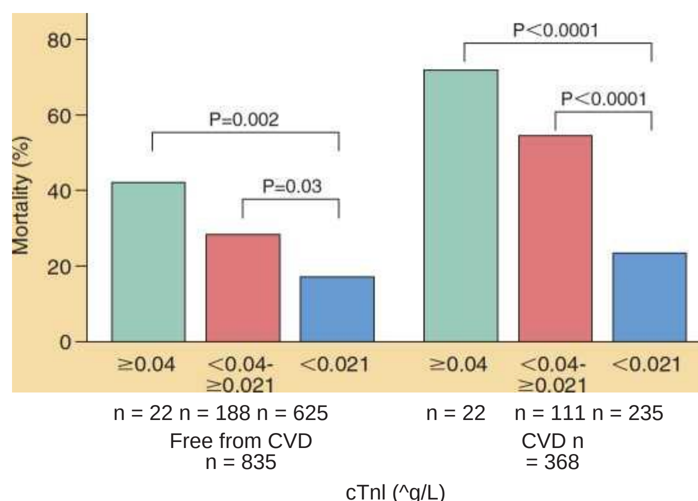


FIGURE 12-6 Patients with troponin values lower than the 99th percentile value of 0.04 pg/L but higher than 0.02 pg/L. The limit of detection of the assay had more cardiac events over time than those with undetectable values. CVD, cardiovascular disease. *(From Zethelius B, Johnston NP: Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men; A community-based cohort study. Circulation 2006;113:1071-1078.)*

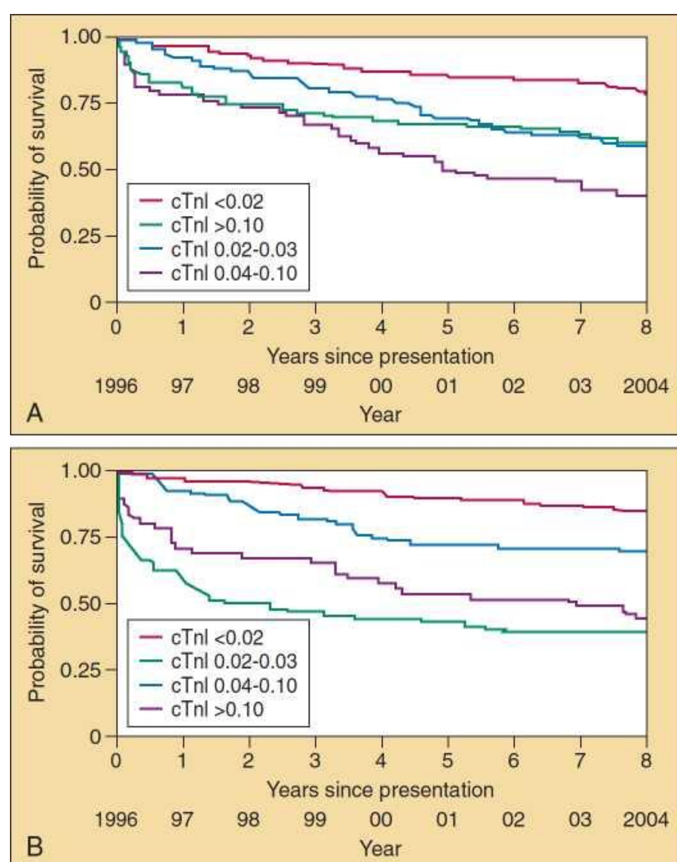


FIGURE 12-7 Individuals with values between 0.02 and 0.04 ng/mL, which are below the putative 99th percentile for this assay, had more events over time after presenting with possible MI compared with those with undetectable values. **A,** Mortality. **B,** MI and congestive heart failure. *(From Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2525-2538.)*

testele ar trebui să fie de ajutor clinicianului. De exemplu, folosind aceste teste, rezultatele adevărat-pozitive sunt detectate mult mai devreme decât cu testele insensibile și există dovezi care sugerează că 80% dintre pacienții cu IM pot fi diagnosticați în decurs de 3 ore folosind această abordare. [25,31,99,103] Prin urmare, tehnicile de măsurare a nivelurilor de mioglobină și izoforme CK nu mai oferă informații suplimentare timpurii. Cu teste de troponine și mai sensibile, toate aceste tendințe sunt probabil să continue. Prin urmare, orice marker nou dezvoltat va trebui să concureze nu numai cu testele actuale de troponină, ci și cu acele metode încă mai sensibile care sunt în curs de dezvoltare.

Testele mai noi ale troponinei vor trebui să concureze cu noi markeri despre care se spune că îmbunătățesc detectarea precoce și/sau prognosticul la pacienții cu IM. [104.105] Cele mai multe dintre aceste abordări se concentrează pe măsurarea moleculelor legate de evenimentele în curs în așa-numita placă vulnerabilă. Este posibil să se monitorizeze biochimia unor astfel de plăci și să se prezică sau să se confirme un eveniment de ruptură a plăcii. Un număr mare de rapoarte în acest domeniu care utilizează biomarkeri cum ar fi mieloperoxidaza, ligandul CD40 solubil, factorul de creștere placentar și proteina plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A) nu au folosit teste contemporane pentru cTn și/sau valori limită adecvate în validarea inițială a acestor markeri. [106] Continuarea investigațiilor va clarifica rolul acestor noi biomarkeri în comparație cu testele cu troponine de înaltă sensibilitate.

Este clar că pacienții cu IM, în special NSTEMI, nu sunt un grup omogen. Până la 10% până la 15% dintre acești pacienți, de exemplu, au artere coronare normale, în ciuda unei prezentări inițiale clasice (Fig. 12-8). [107] Dacă acești indivizi au valori crescute ale cTn, par să se descurce mai rău. Date recente sugerează că mulți dintre acești pacienți, în special femeile, cu artere coronare normale au dovezi a ceea ce pare a fi infarct miocardic prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). [106] Fiziopatologia acestei entități este neclară. Poate fi legat de disfuncția endotelială sau dizolvarea trombului înainte de angiografie. Un marker al coagulării crescute asociat cu NSTEMI ar putea fi valoros pentru identificarea persoanelor cu predispoziție pentru aterotromboză. Absența înălțării unui marker pentru ruptura plăcii sau disfuncția endotelială ar putea ajuta la distingerea acestui grup. Există un număr mare de biomarkeri candidați pentru fiecare dintre aceste situații. Astfel de markeri ar putea îmbunătăți, de asemenea, capacitatea de a identifica femeile cu NSTEMI.

12



FIGURE 12-8 MRI scan from a patient who presented with MI and normal coronary arteries. Note the area of delayed hyperenhancement *(arrow),* which is indicative of myocardial damage. In this case, there is likely AMI, despite the normal coronary arteries. *(From Tello-Montoliu A, Marin F Roldan V et al: A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: Implications of troponin T CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. J Intern Med 2007;262:651-658.)*

Datele recente, deși cu un singur eșantion per pacient, sugerează că femeile sunt mai puțin predispuse să aibă niveluri crescute de cTn și mai predispuse să aibă niveluri crescute de CRP și/sau BNP. Este importantă observația că o creștere a oricăruia dintre acești din urmă biomarkeri identifică un grup de indivizi care ar putea beneficia de o strategie terapeutică invazivă. [92] Testele mai sensibile ale troponinei ar putea elimina această diferență între bărbați și femei cu IM [24, 99] dar, dacă nu, alți markeri ar putea avea un rol important.

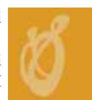
Biomarkerii în curs de dezvoltare pot juca un rol în timpul urmăririi pacienților cu IM. Markeri inflamatori cum ar fi CRP și neopterina [108] poate avea un rol aici; Tidele natriuretice , inclusiv BNP și NT-pro-BNP, s-au dovedit de asemenea a fi de potențial ajutor în definirea prognosticului pacienților cu IM, în special a celor cu valori normale ale troponinei (vezi mai devreme). [109] Există dovezi puternice care documentează importanța prognostică a funcției renale la pacienții cu IM. Rata de filtrare glomerulară estimată (RFG) este utilă, dar cistatina C pare să ofere informații încă mai bune. [110] Acest lucru este probabil deoarece cistatina C oferă o evaluare continuă a funcției renale, în timp ce nivelurile de creatinine și RFG calculat nu devin anormale până când nu există scăderi substanțiale ale RFG. [111] Cum să răspundem terapeutic la aceste valori nu este clar în acest moment, deși se știe că nivelul cistatinei C poate fi crescut în condiții inflamatorii și redus în timpul terapiei antiinflamatorii.

În cele din urmă, așa-numiții markeri de moarte sunt în curs de dezvoltare. La pacienții cu insuficiență cardiacă, peptidele natriuretice au fost inițial considerate a fi cele mai puternice pentru prezicerea mortalității, dar datele recente sugerează că ST2, o peptidă legată de interleukina-33, poate fi și mai predictivă. [111, 112] În plus, un marker cunoscut sub numele de GDF-15, un membru al superfamiliei beta a factorului de creștere transformator, a arătat recent o semnificație prognostică robustă pentru prezicerea mortalității la pacienții cu NSTEMI. De asemenea, GDF-15 pare să identifice persoanele cu IM care ar putea beneficia de o abordare terapeutică invazivă. Cu toate acestea, câte dintre aceste rapoarte inițiale vor fi de fapt traduse în realitatea clinică nu este clar în prezent.

REFERINȚE

1. Vasan RS: Biomarkeri ai bolilor cardiovasculare. Baza moleculară și considerații practice. Tiraj 2006;113:2335-2362.
2. Registre de boli cardiace ischemice: Raportul celui de-al cincilea grup de lucru, Copenhaga. Raport nr. Eur. 8201. Geneva, Organizația Mondială a Sănătății, 1971.
3. Comitetul mixt al Societății Europene de Cardiologie/Colegiul American de Cardiologie: infarctul miocardic redefinit — un document de consens al Comitetului Joint European Society of Cardiology/Colegiul American de Cardiologie pentru redefinirea infarctului miocardic. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Grup de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru redefinirea infarctului miocardic: definiția universală a infarctului miocardic. Eur Heart J 2007;28:2525-2538.
5. Pell JP, Simpson E, Rodger JC, Finlayson A și colab.: Impactul modificării criteriilor de diagnostic asupra incidenței, managementului și rezultatului infarctului miocardic acut: studiu de cohortă retrospectiv. BMJ 2003;326:134-135.
6. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW și colab.: Infarctul miocardic redefinit : Noua definiție ACC/ESC, bazată pe troponina cardiacă, crește incidența aparentă a infarctului. Heart 2002;88:343-347.
7. Trevelyan J, Needham EW, Smith SC, Mattu RK: Impactul recomandărilor pentru redefinirea infarctului miocardic asupra diagnosticului și prognosticului într-o cohortă neselectată din Regatul Unit cu suspiciune de durere toracică cardiacă. Am J Cardiol 2004;93: 817-821.
8. Birkhead JS, Norris RM: Redefinirea infarctului miocardic. Lancet 2001;358: 764.
9. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV, et al: Noua definiție a infarctului miocardic: Implicații de diagnostic și prognostic la pacienții cu sindroame coronariene acute. Arch Intern Med 2002;162:1585-1589.
10. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A și colab: Diferențele în diagnosticul infarctului miocardic prin troponina T în comparație cu criteriile clinice și epidemiologice. Am J Cardiol 2001;88:727-731.
11. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP și colab: Impactul standardului de troponină asupra prevalenței infarctului miocardic acut. Am Heart J 2003;146:446-452.
12. White HD: Lucrurile nu mai sunt ceea ce erau înainte: Impactul unei noi definiții a infarctului miocardic. Am Heart J 2002;144:933-937.
13. Amit G, Gilutz H, Cafri C, et al: Care au fost noua definiție a infarctului miocardic acut și introducerea măsurătorilor troponinei în unitatea de îngrijire coronariană? Impact asupra ratei de admitere, a duratei șederii, a mixului de cazuri și a mortalității. Cardiologie. 2004;102:171-176.
14. Roger VL, Killian JM, Weston SA, et al; Redefinirea infarctului miocardic: Evaluare prospectivă în comunitate. Tiraj 2006;114:790-797.
15. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, et al; Anchetatorii GRACE: Impactul diagnostic și prognostic al redefinirii infarctului miocardic acut: Lecții din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Am Heart J 2006;151:654-660.
16. Katus HA, Rempris A, Neumann FJ și colab.: Eficiența diagnostică a măsurării troponinei T în infarctul miocardic acut. Circulation 1991;83:902-912.
17. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al: Academia Națională de Biochimie Clinică și Comitetul IFCC pentru Standardizarea Markerilor Daune cardiace Ghid de practică în medicină de laborator: Probleme analitice pentru markerii biochimici ai sindroamelor coronariene acute. Tiraj 2007;115:e352-e355.
18. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al: Este timpul pentru o schimbare la un standard de troponină. Circulation 2000;102:1216-1220.
19. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT și colab: Evaluarea impreciziei pentru testele troponinei cardiace la concentrații scăzute. Clin Chem 2004;50:327-332.
20. Kazmierczak S, Sekhon H, Richards C: Troponina fals pozitivă I măsurată cu Abbott AxSYM atribuită interferenței fibrinei. Intern J Cardiol 2005;101:27-31.
21. Kricka L: Interferențe cu anticorpi umani anti-animal în testele imunologice. Clin Chem 1999;45:942-956.
22. Fitzmaurice T, Brown C, Rifai N și colab.: Creșterea falsă a troponinei I cardiace cu anticorpi heterofili. Clin Chem 1998;44:2212-2214.
23. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS: Implementarea Ghidurilor ESC/ACC pentru redefinirea infarctului miocardic folosind teste de troponine cardiace, cu o atenție specială problemelor din studiile clinice. Am Heart J 2002;144:981-986.
24. Wu AHB, Fukushima N, Puskas R și colab.: Dezvoltarea și validarea clinică preliminară a unui test de înaltă sensibilitate pentru troponina cardiacă folosind un detector de fluorescență cu flux capilar (moleculă unică). Clin Chem 2006;52:2157-2159.
25. Jaffe AS: Urmărirea troponinei: cât de scăzut poți să cobori dacă poți vedea creșterea? J Am Coll Cardiol 2006: 48:1763-1764.
26. Westgard JO, Klee GG: Managementul calității. În Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds): Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, a 4-a ed. St. Louis, Elsevier Saunders, 2006, pp. 498-499.
27. Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V și colab.: Efectele sensibilității contemporane a testului troponinei asupra utilității markerilor precoce de mioglobină și a izoformelor CK-MB în evaluarea pacienților cu posibil infarct miocardic acut. Clin Chim Acta 2007;380: 213-216.
28. Eggers K, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B: Valoarea diagnostică a măsurării în serie a markerilor cardiaci la pacienții cu durere toracică: Valoarea limitată a adăugării mioglobinei la troponina I pentru excluderea infarctului miocardic. Am Heart J 2004;148: 574-581.
29. Ilva T, Eriksson S, Lund J și colab.: Stratificarea riscului precoce îmbunătățită și diagnosticarea infarctului miocardic, folosind un concept nou de testare a troponinei I. EURO. J Clin Invest 2005; 35:112-116.
30. James S, Armstrong P, Califf R și colab: Nivelurile troponinei T și riscul de rezultate la 30 de zile la pacienții cu sindrom coronarian acut: verificare prospectivă în studiul GUSTO-IV. Am J Med 2003;115:178-184.
31. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V și colab.: Evaluarea cerinței pentru intervalul de șase ore dintre specimene în clasificarea Asociației Americane a Inimii a infarctului miocardic în studiile de epidemiologie și cercetare clinică. Clin Chem 2006; 52:812-818.
32. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA și colab: Sensibilitatea comparativă a izoenzimelor troponinei I cardiace și lactat dehidrogenază pentru diagnosticarea infarctului miocardic acut. Clin Chem 1996;42:1770-1776.

33. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP: Corelarea creatinkinazei serice antemortem, a creatinkinazei -MB, a troponinei I și a troponinei T cu patologia cardiacă. Clin Chem 2000;46:338-344.
34. Apple F, Murakami M, Pearce L, Herzog C: Valoarea predictivă a troponinei cardiace I și T pentru moartea ulterioară în boala renală în stadiu terminal. Tiraj 2002;106:2941-2945.
35. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S și colab.: troponina T cardiacă și proteina C-reactivă pentru prezicerea prognosticului, ateroscleroza coronariană și cardiomiopatia la pacienții supuși hemodializei pe termen lung. JAMA 2003;290:353-359.
36. Le EHY, Klootwijk PJ, Weimar W, Zietse R: Semnificația creșterii acute versus cronice a troponinei T la pacienții dializați. Nephron Clin Pract 2004;98:c87-c92.
37. Grupul de lucru K/DOQI: Ghidurile de practică clinică K/DOQI pentru bolile cardiovasculare la pacienții dializați. Am J Kid Dis 2005;45(Suppl 3):S1-S153.
38. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B și colab: Nivelurile de troponine T la pacienții cu sindroame coronare acute, cu sau fără disfuncție renală. N Engl J Med 2002;346: 2047-2052.
39. Stubbs P, Collinson P, Moseley D și colab.: Semnificația prognostică a concentrațiilor de troponină T la admitere la pacienții cu infarct miocardic. Tiraj 1996;94: 1291-1297.
40. Ohman EM, Armstrong PW, White HD și colab: Stratificarea riscului cu un test de troponina T cardiacă la punctul de îngrijire în infarctul miocardic acut. Anchetatorii GUSTOIII. Utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse. Am J Cardiol 1999;84: 1281-1286.
41. Matetzky S, Sharir T, Domingo M și colab.: Nivelul de troponină I crescut la internare este asociat cu rezultatul advers al angioplastiei primare în infarctul miocardic acut . Tiraj 2000;102:1611-1616.
42. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B și colab.: Beneficiul abciximabului la pacienții cu angină instabilă refractară în raport cu nivelurile serice de troponina T. Investigatorii studiului c7E3 Fab Antiplate let Therapy în angina refractară instabilă (CAPTURE). N Engl J Med 1999;340:1623-1629.
43. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, și colab.: Beneficiul inhibării glicoproteinei IIb/IIIa la pacienții cu sindroame coronariene acute și stare de troponină T-pozitivă: substudiul paragon-B troponina T. Tiraj 2001;103:2891-2896.
44. Lindahl B, Venge P, Wallentin L: Troponina T identifică pacienții cu boală coronariană instabilă care beneficiază de protecție antitrombotică pe termen lung. Fragmin în grupul de studiu al bolii coronariene instabile (FRISC). J Am Coll Cardiol 1997;29:43-48.
45. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M și colab.: Troponina cardiacă I pentru stratificarea rezultatelor timpurii și eficacitatea enoxaparinei în angina instabilă: un substudiu TIMI-11B . J Am Coll Cardiol 2000;36:1812-1817.
46. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al: Nivelurile de troponina I cardiacă și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute: Rolul potențial al revascularizării percutane precoce. J Am Coll Cardiol 1999;34:1704-1710.
47. FRagmin și revascularizarea rapidă în timpul instabilității în boala coronariană Investigatori: tratamentul invaziv în comparație cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă: studiu prospectiv multicentric randomizat FRISC II. Lancet 1999;354: 708-715.
48. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, și colab: Capacitatea creșterilor minore ale troponinelor I și T de a prezice beneficiul unei strategii invazive timpurii la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Rezultatele unui studiu randomizat. JAMA 2001;286:2405-2412.
49. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; Colegiul American de Cardiologie; Ameri can Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/non ST-infarct miocardic cu elevație); Colegiul American al Medicilor de Urgență; Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare; Societatea Chirurgilor Toracici; Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Society for Academic Emergency Medicine: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru gestionarea pacienților cu stări necardiopatice/non-elevative). Infarct): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Circulația 2007;116:e148-e304.
50. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH și colab.: Nivelurile de troponină T cardiacă pentru stratificarea riscului în ischemia miocardică acută. GUSTO IIA Anchetatori. N Engl J Med 1996;335:1333-1341.
51. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al: Valoarea măsurilor seriale de troponina T pentru stratificarea riscului precoce și târzie la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii GUSTO-IIa. Tiraj 1998;98:1853-1859.
52. Christenson RH, Duh SH, Newby LK și colab.: Troponina T cardiacă și troponina I cardiacă: Valori relative în stratificarea riscului pe termen scurt la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii GUSTO-IIa. Clin Chem 1998;44:494-501.
53. Apple F, Murakami M: Monitorizarea troponinei cardiace și a creatinkinazei MB în timpul reinfarctului miocardic în spital. Clin Chem 2005;51:460-463.
54. Trevelyan J, Needham EW, Smith SC și colab.: Impactul recomandărilor pentru redefinirea infarctului miocardic asupra diagnosticului și prognosticului într-o cohortă neselectată din Regatul Unit cu suspiciune de durere toracică cardiacă. Am J Cardiol 2004;93: 817-821.
55. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al: Soluble CD40L: Risk prediction after acute coro nary syndromes. Tiraj 2003;108:1049-1052.
56. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G și colab.: Expresia crescută a moleculelor de adeziune neutrofile și monocite în boala coronariană instabilă. Circulation 1993;88:358-363.
57. Damas JK, Waehre T, Yndestad A și colab.: Inflamația mediată de interleukina-7 în angina instabilă: Rolul posibil al chemokinelor și al trombocitelor. Tiraj 2003;107: 2670-2676.
58. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT și colab: Proteina plasmatică A asociată sarcinii ca marker al sindroamelor coronariene acute. N Engl J Med 2001;345: 1022-1029.
59. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS și colab.: fosfoliul A2 asociat cu lipoproteinei și asocierea sa cu rezultatele cardiovasculare la pacienții cu sindroame coronare acute în TROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction). Tiraj 2006;113:1745-1752.
60. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW și colab: Nivelul seric al citokinei antiinflamatorii interleukin-10 este un determinant prognostic important la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2003;107:2109-2114.
61. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F și colab.: Valori crescute ale proteinei C-reactive și scleroza aterosclerozǎ în moartea coronariană subită: asociere cu diferite patologii. Circula ție 2002;105:2019-2023.
62. Lange LA, Carlson CS, Hidorff LA, et al: Asocierea polimorfismelor în gena CRP cu nivelurile circulante de proteină C-reactivă și evenimente cardiovasculare. JAMA 2006;296:2703-2711.
63. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al: proteina C-reactivă și alți markeri circulanți ai inflamației în predicția bolii coronariene. N Engl J Med 2004;350:1387-1397.
64. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG și colab.: Răspunsul de fază acută a proteinei plasmatice în angina instabilă nu este indus de leziunea ischemică. Circulation 1996;94:2373-2380.
65. Kushner I, Broder ML, Karp D: Controlul răspunsului fazei acute. Cinetica proteinei C reactive serice după infarct miocardic acut. J Clin Invest 1978;61:235-242.
66. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: Valoarea prognostică a proteinei C-reactive și a proteinei amiloidului A seric în angina instabilă severă. N Engl J Med 1994;331: 417-424.
67. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: proteina C-reactivă este un predictor puternic al mortalității independent de și în combinație cu troponina T în sindroamele coronariene acute: un substudiu TIMI 11A. Tromboliza în infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-1465.
68. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML: Valoarea predictivă a proteinei C-reactive și a troponinei T la pacienții cu angină instabilă: o analiză comparativă. CAPTURE Anchetatorii. Terapia anti-trombocitară himerică c7E3 în angina instabilă, refractară la un studiu de tratament standard. J Am Coll Cardiol 2000;35:1535-1542.
69. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, și colab: Markeri ai leziunii și inflamației miocardice în relație cu mortalitatea pe termen lung în boala coronariană instabilă. Grupul de studiu FRSC. Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană. N Engl J Med 2000;343: 1139-1147.
70. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M și colab: proteina C reactivă ca marker pentru evenimentele ischemice cardiace în anul după un prim infarct miocardic necomplicat. Am J Cardiol 1999;83:1595-1599.
71. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: Valoarea prognostică a proteinei C-reactive și a amiloidului seric o proteină în angina instabilă severă. N Engl J Med. 1994 18;331: 417-424.
72. Oltrona L, Ottani F, Galvani M: Semnificația clinică a unei singure măsurări a troponinei-I și a proteinei C-reactive la internare la 1773 de pacienți consecutivi cu sindroame coronariene acute. Am Heart J 2004;148:405-415.
73. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H și colab.: proteina C reactivă ca predictor al expansiunii infarctului și al rupturii cardiace după un prim infarct miocardic acut cu undă Q. Circulație 1997;96:778-784.
74. Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA, și colab.: Peptida natriuretică de tip B la prezentare și prognostic la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: Un substudiu ENTIRE-TIMI-23. J Am Coll Cardiol 2004;44:335-339.
75. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL și colab: Nivelurile crescute de proteină C reactivă la descărcare la pacienții cu angină instabilă prezic instabilitate recurentă. Circulation 1999;99:855-860.
76. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Inflamație, pravastatina și riscul de evenimente coronariene după infarct miocardic la pacienții cu niveluri medii de colesterol. Investigatorii Colesterol și evenimente recurente (CARE). Tiraj 1998; 98:839-844.
77. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D și colab: Nivelurile proteinei C-reactive și rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med 2005;352:20-28.
78. Cannon CP, McCabe CH, Belder R și colab.: Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROOVE IT)-TIMI 22 trial. Am J Cardiol 2002;89: 860-861.
79. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ și colab.: Inflamație, aspirină și riscul bolilor cardiovasculare la bărbații aparent sănătoși. N Engl J Med 1997;336: 973-979.
80. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Evaluarea pravastatinei sau atorvastatinei si terapie cu infectii-tromboliza in infarctul miocardic 22 Investigatori. N Engl J Med 2004;350:1495-1504.
81. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, și colab.: Efectul ezetimibului administrat concomitent cu atorvastatina la 628 de pacienți cu hipercolesterolemie primară: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb. Tiraj 2003;107:2409-2415.
82. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al: Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: Influence of angiotensin II and diastolic fibre length. Tiraj 2000;102:3074-3079.
83. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2001;345:1014-1021.
84. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V și colab.: Niveluri de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B pentru stratificarea dinamică a riscului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2004;110:3206-3212.





85. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in instable angina/non-ST-elevation myocardial infarct: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol 2003;64-12722.41:

86. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA și colab: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice N-terminale pro-atrial și pro-creier la pacienții cu sindroame coronariene acute. Am J Cardiol 2002;89:463-465.

87. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA și colab.: Abordare multimarker a stratificării riscului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: evaluarea simultană a troponinei I, proteinei C reactive și peptidei natriuretice de tip B. Tiraj 2002;105: 1760-1763.

88. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B: Peptida natriuretică N-terminală pro creier la admitere pentru stratificarea timpurie a riscului a pacienților cu durere toracică și fără supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 2002;40:437-445.

89. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA și colab.: peptide natriuretice de tip B și fracțiune de ejecție pentru prognosticul după infarctul miocardic. Circulation 2003;107:2786-2792.

90. White HD, French JK: Utilizarea nivelurilor de peptide natriuretice ale creierului pentru evaluarea riscului în sindroamele coronariene acute fără elevație ST [editorial]. J Am Coll Cardiol 2003;42: 1917-1920.

91. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A și colab.: Peptida natriuretică N-terminală pro creier în relație cu inflamația, necroza miocardică și efectul unei strategii invazive în boala coronariană instabilă. J Am Coll Cardiol 2003;42:1909-1916.

92. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, și colab.: Expresia diferențială a biomarkerilor cardiaci în funcție de sex la pacienții cu angină instabilă/infarc miocardic fără supradenivelare ST : A TACTICS-TIMI 18 (Tratamentul anginei cu aggrastat și determinarea costului terapiei cu o strategie invazivă sau conservatoare de infarct miocardic8) substudiu. Tiraj 2004;109:580-586.

93. James SK, Lindahl B, Siegbahn A și colab.: Peptida natriuretică pro-creier N-terminală și alți markeri de risc pentru predicția separată a mortalității și a infarctului miocardic ulterior la pacienții cu boală coronariană instabilă: o utilizare globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor ocluse (GUSTO)-IV substudiu. Tiraj 2003;108: 275-281.

94. Bodi V, Sanchis J, Llacer A și colab: Strategie de risc multimarker pentru prezicerea evenimentelor majore de 1 lună și 1 an în sindroamele coronariene acute fără denivelări ST. Am Heart J 2005;149:268-274.

95. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, și colab: O abordare multimarker de stratificare a riscului pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: Implicații ale nivelurilor de troponină T, CRP, NT pro-BNP și fibrină D-dimer. J Intern Med 2007;262:651-658.

96. Zethelius B, Johnston N, Venge P: Troponina I ca predictor al bolii coronariene și al mortalității la bărbații de 70 de ani. Tiraj 2006;113:1071-1078.

97. Kavsak PA, Newman AM, Lustig V și colab.: Rezultate de sănătate pe termen lung asociate cu concentrația de troponina I detectabilă. Clin Chem 2007;53:220-224.

98. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P și colab.: Creșterea persistentă a troponinei I cardiace la pacienții stabilizați după un episod de sindrom coronarian acut prezice mortalitatea pe termen lung. Tiraj 2007;116:1907-1914.

99. Wu AH, Jaffe AS: Nevoia clinică pentru teste de troponine cardiace de mare sensibilitate pentru SCA și rolul testării în serie. Am Heart J 2008;155:208-214.

100. Lamb EJ, Kenny C, Abbas NA și colab.: Concentrația cardiacă de troponină I este frecvent crescută la pacienții fără dializă cu CKD: experiență cu un test sensibil. Am J Kidney Dis 2007;49:507-516.

101. Wallace T, Abdullah S, Drazner M și colab: Prevalența și determinanții creșterii troponinei T în populația generală. Tiraj 2006;113:1958-1965.

102. James S, Flodin M, Johnston N, și colab.: Configurațiile de anticorpi ale testelor de troponina cardiacă I pot determina performanța lor clinică. Clin Chem 2006;52: 832-837.

103. Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P: Detectarea precoce a leziunii miocardice într-o evaluare preliminară folosind un nou test de troponina I cu sensibilitate îmbunătățită. Am J Clin Pathol 2007;12:282-286.

104. Apple FS, Wu AHB, Johannes M, et al: Biomarkeri viitori pentru detectarea ischemiei și stratificarea riscului în sindromul coronarian acut. Clin Chem 2005;51: 810-824.

105. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, et al: TACTICS-TIMI-18 Investigators. Implicațiile prognostice ale troponinei crescute la pacienții cu sindrom coronarian acut suspectat, dar fără boală coronariană epicardică critică: un substudiu TACTICS-TIMI-18. J Am Coll Cardiol 2005;45:19-24.

106. Martinez MW, Babuin L, Syed IS și colab.: Infarctul miocardic cu artere coronare normale: un rol pentru RMN? Clin Chem 2007;53:995-996.

107. Christiansen JP, Edwards C, Sinclair T, et al: Detectarea cicatricii miocardice prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă îmbunătățită cu contrast la pacienții cu durere toracică pozitivă pentru troponină și boală coronariană angiografică minimă. Am J Cardiol 2006;97: 768-771.

108. Eisenberg PE, Sherman LA, Schechtman K și colab.: Fibrinopeptide A: A marker of acute coronary thrombosis. Circulation 1985;71:912-918.

109. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS și colab.: Valoarea prognostică pe termen lung a neopterinei: un nou marker al activării monocitelor la pacienții cu sindrom coronarian acut. Tiraj 2007;115:3071-3078.

110. Jernberg T, Lindahl B, James S și colab.: Cystatin C: Un nou predictor al rezultatului în sindromul coronarian acut suspectat sau confirmat fără supradenivelare a ST. Tiraj 2004;110:2342-2348.

111. Regula AD: Înțelegerea ratei de filtrare glomerulară estimată: implicații pentru identificarea bolii renale cronice. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:242-249.

112. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al: factor de diferențiere de creștere 15 pentru stratificarea riscului și selecția unei strategii de tratament invazive în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST. Tiraj 2007;116:1540-1548.

CHAPTER 13

Prognostic Risk Stratification After Acute Coronary Syndromes: The Role of Noninvasive Testing

Bernard R. Chaitman and Jennifer Lash

Un sindrom coronarian acut (SCA) este compus din infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) cu biomarker pozitiv, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST - (NSTEMI) și angină instabilă cu biomarker negativ (UA; Fig. 13-1). [1] Cea mai frecventă patologie care provoacă un SCA este perturbarea unei plăci de artere coronare vulnerabile și obstrucția trombotică luminală ulterioară. Cauzele mai puțin frecvente sunt vasospasmul coronarian, disecția spontană și procesele ischemice severe induse de cerere, cum ar fi tahicardia marcată sau hipotensiunea arterială severă. Strategia de tratament pentru STEMI implică intervenția coronariană percutanată imediată (PCI) sau fibrinoliză atunci când este fezabilă și adecvată, în timp ce pentru NSTEMI-UA (NSTE-ACS) se recomandă o abordare imediată (precoce) sau selectivă invazivă (conservativă), în funcție de indicatorii de prognostic în timpul evenimentului index. În acest capitol, va fi discutată stratificarea riscului neinvaziv pentru pacienții care se prezintă la urgență cu dureri toracice și pacienți cu SCA stabilizați la sau în jurul momentului externării spitalului, cu accent pe pacienții internați pentru sindroame NSTE-ACS cauzate de ocluzie trombotică totală sau parțială pe o placă vulnerabilă ruptă. Trebuie remarcat faptul că stratificarea riscului pentru pacienții cu SCA este un proces în curs de desfășurare care începe atunci când pacientul se prezintă pentru prima dată la sistemul de sănătate și continuă câteva luni după externarea din spital. Cititorul este referit la alte secțiuni din acest text pentru o descriere mai detaliată a managementului pacientului cu SCA în camera de urgență și în primele 24 până la 48 de ore de spitalizare.

EVALUAREA DURERILOR PENTRU TORAC ÎN URGENȚĂ DEPARTAMENT

Un obiectiv major în evaluarea pacienților cu durere toracică netraumatică în departamentul de urgență (UR) este de a exclude un eveniment ischemic miocardic acut. [1-3] Evaluarea inițială necesită o evaluare a probabilității ca durerea toracică sau echivalentul durerii toracice (de exemplu, dispnee, oboseală excesivă) să fie cauzată de un SCA și, dacă da, dacă pacientul prezintă un risc scăzut, intermediar sau ridicat de un rezultat advers precoce. Dintre cei peste 5.000.000 de pacienți care se prezintă anual la ED în Statele Unite, cu dureri toracice, majoritatea (> 90% până la 95%) nu au dovezi electrocardiografice de STEMI și doar o minoritate (~ 20%) va decide pentru un NSTE-ACS. [2] Printre pacienții externați cu un diagnostic de SCA, ECG inițial ED va arăta constatări sugestive de ischemie miocardică în aproximativ 40% până la 50% din cazuri. Pentru a spori sensibilitatea electrocardiogramei (ECG) cu 12 derivații, monitorizarea electrocardiografică în serie sau continuă și utilizarea sistemelor de derivații nestandard care includ derivații posterioare și ventriculare drepte pot fi de ajutor atunci când suspiciunea de SCA este mare și ECG inițial este nediagnostic , cu biomarkeri cardiaci neremarcabili. [4] Cost-eficacitatea acestei strategii pentru toți pacienții care se prezintă cu durere toracică la ED nu a fost determinată, dar nu este probabil să fie rentabilă. Pacienții cu risc scăzut din punct de vedere clinic, cu dureri toracice, care prezintă simptome stabile și un ECG normal sau nediagnostic, pot fi de obicei gestionați printr-un -protocol de diagnostic accelerat care include 6 până la 12 ore de monitorizare clinică și electrocardiografică și biomarkeri cardiaci în serie.

Durerile toracice legate de metamfetamina sau cocaina sunt o problemă comună în Statele Unite, ducând la peste 500.000 de vizite anuale la departamentul de urgență ; 40% dintre acești pacienți se plâng de dureri în piept. Distingerea unui pacient cu SCA care a consumat recent cocaină poate prezenta o problemă de diagnostic în UR. [5] Consumul de cocaină determină o creștere acută dependentă de doză a frecvenței cardiace, a tensiunii arteriale sistolice și a contractilității prin blocarea captării catecolaminelor și constrângerea arterelor coronare și poate fi asociată cu o stare de hipercoagulabilitate. Într-o serie de 4568 de pacienți evaluați într-o unitate de durere toracică din Sacramento, California, prevalența bolii coronariene la pacienții cu un screening pozitiv de medicamente a fost similară cu cele cu un rezultat negativ. [6] Astfel, procesul de stratificare a riscului la un pacient cu dureri toracice asociate cu abuzul de cocaină ar trebui

ED/Admission Hospital discharge

STEMI		
NSTEMI pozitiv w		
UA negativ		

Curs spitalicesc Urmărire precoce

FIGURA 13-1 Stratificarea riscului pentru cele trei tipuri de sindrom coronarian acut – STEMI, NSTEMI și UA. Acesta este un proces continuu care începe în momentul apariției simptomelor și continuă în momentul prezentării inițiale, în timpul cursului spitalicesc timpuriu și în timpul ieșirii din spital. Include răspunsuri la terapia anti-ischemică, antitrombotică și PCI-CABG.

urmați procesele standard stabilite pentru ACS, așa cum este detaliat mai jos.

Odihnă și dinamică
Modificări electrocardiografice

Datele demografice de bază și restul și ECG-urile dinamice (de exemplu, Holter, telemetrie, dispozitive de monitorizare) conțin informații importante de prognostic care pot fi utilizate pentru a stabili un diagnostic de SCA, precum și o strategie de tratament imediată. [1] Anomaliile electrocardiografice ale ischemiei sau infarctului miocardic pot fi înscrise în segmentul PR, complexul QRS și segmentul ST sau undele T. Cele mai precoce manifestări ale ischemiei miocardice sunt undele T tipice și modificări ale segmentului ST. Amplitudinea hiperacută crescută a undei T cu unde T simetrice proeminente în cel puțin două derivații contigue este un semn precoce care poate precede elevația segmentului ST. Amplitudinea și lățimea undei R crescute (undă R gigantică cu diminuare a undei S) sunt adesea observate în derivațiile care prezintă supradenivelare ST și unde T înalte, reflectând întârzierea conducerii în miocardul ischemic. Undele Q tranzitorii pot fi observate în timpul unui episod de ischemie acută sau, rar, în timpul infarctului miocardic acut cu reperfuzie reușită . Undele Q care indică un infarct miocardic anterior confirmă aproape întotdeauna diagnosticul de boală coronariană și noua depresie a segmentului ST > 0,05 mV în cel puțin două derivații contigue, sau inversarea undei T > 0,01 mV în cel puțin două derivații adiacente, cu o undă R proeminentă, este în concordanță cu o ischemie miocardică asociată cu o depresiune a stării sau după un episod de ischemie de depresie în timpul sau după un episod de depresie ST sau după un episod de depresie ST sau după un episod de ischemie. rezultat al mortalității mai rău decât modificările undei T (Fig. 13-2). [4] Prezența unei noi tulburări de conducere (de exemplu, bloc de ramură stângă) sau ectopie ventriculară frecventă sau complexă, este, de asemenea, asociată cu o probabilitate crescută de boală coronariană și de rezultate adverse. Tabelul 13-1 rezumă studiile privind valoarea prognostică a anomaliilor undei ST-T în SCA-NSTE. [7-16] Tabelul 13-2 ilustrează faptul că rata evenimentelor cardiace crește odată cu creșterea magnitudinii depresiei segmentului ST ; riscul excesiv este observat cu deprimarea segmentului ST (STD) > 0,05 mV. [11] Deși BTS mai severă este un marker al mortalității crescute pe termen scurt și lung, este, de asemenea, asociată cu caracteristici clinice și biomarkeri cu risc mai mare. În registrul GRACE, după ajustarea pentru predictorii importanți clinic, magnitudinea STD nu oferă valoare prognostică incrementală dincolo de simpla evaluare dihotomică a prezenței BTS. [17]

Monitorizarea electrocardiografică dinamică la începutul cursului unui STEMI este utilă pentru a determina probabilitatea reperfuziei. [18, 19] Când supradenivelarea segmentului ST (STE) reapare după ce segmentul ST a evoluat spre normal, trebuie suspectată reocluzia vasului legat de infarct. Se recomandă obținerea unui ECG în timpul oricăror episoade de durere toracică care apar după evenimentul index, deoarece sunt asociate modificări ECG simptomatice și silentioase (de exemplu, STD sau STE).

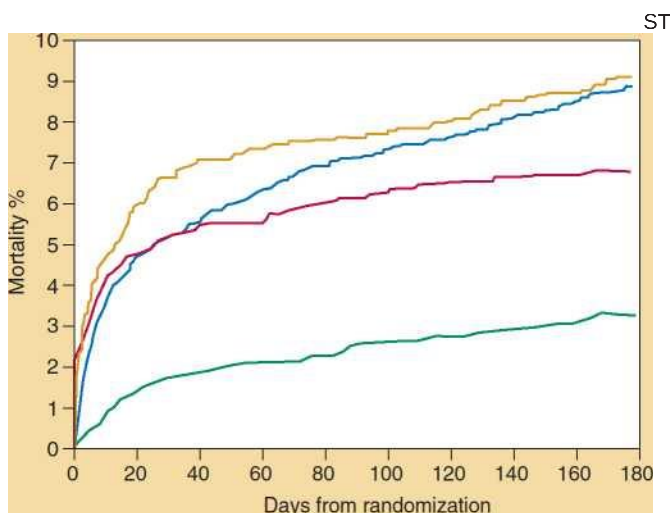


FIGURA 13-2 Estimări Kaplan-Meier ale probabilității de deces în funcție de deplasarea segmentului ST sau inversarea undei T. Riscul de mortalitate pentru inversarea undei T este semnificativ mai mic decât pentru deplasările segmentului ST. *(Din Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al; Semnificația prognostică a electrocardiogramei de admitere în sindroamele coronariene acute. JAMA 1999;281:707-713.)*

cu un risc semnificativ crescut de reinfarct și deces și este o indicație pentru investigații și tratament ulterioare (Fig. 13-3).

Testare neinvazivă în departamentul de urgență

Un protocol de diagnostic accelerat la un pacient cu SCA suspect stratificat la risc clinic intermediar scăzut poate include teste de efort precoce și/sau proceduri imagistice pentru stratificarea riscului pentru a determina necesitatea unei internări în spital sau o monitorizare mai intensă (de exemplu, internarea în unitate de îngrijire cardiacă [CCU]). [20-28]

Teste de efort

Utilizarea testelor de efort este relativ sigură și poate identifica pacienții cu risc foarte scăzut de evenimente cardiace. [21, 25] Caseta 13-1 furnizează indicații și contraindicații pentru testarea la efort într-o unitate de urgență sau de durere toracică. Într-o serie de 1000 de pacienți cu risc scăzut din punct de vedere clinic, care s-au prezentat la ED cu durere în piept între 1993 și 1998, Amsterdam și colegii [21] a efectuat teste de efort folosind un protocol Bruce modificat și a raportat că 13%, 64% și 23% dintre testele de efort au fost normale, anormale sau, respectiv, nediagnostice. Nu s-au înregistrat decese în următoarele 30 de zile, indiferent de rezultatele testelor de efort, iar cei cu un test de efort normal au fost externați direct din UR. Dintre cei 640, 125 și 235 de pacienți care au avut un test negativ, pozitiv sau nediagnostic, un infarct miocardic a fost diagnosticat la 1, 4 și, respectiv, 0 pacienți. Rezultate similare au fost raportate de alții și sunt rezumate într-o declarație AHA privind rolul testării la efort pentru evaluarea durerii toracice în ED. [25]

Proceduri de imagistică

Aproximativ 30% dintre pacienții cu risc scăzut care prezintă dureri în piept nu sunt candidați pentru un test de efort. În acest context, ecocardiografia de stres, scintigrafia miocardică de stres sau tomografia computerizată coronariană (CT) pot fi utilizate pentru stratificarea riscului. Adăugarea fracției de ejecție a ventriculului stâng în modelele de stratificare a riscului se îmbunătățește

TABELUL 13-1 Studii privind valoarea prognostică a anomaliilor ST-T în SCA NSTE

Studiu (an)	Dimensiunea eșantionului	Criterii ST-T privind ECG de admitere (Prevalență)	Constatări majore	Predictori de covariate semnificative
Anomalii ST-T ca predictor univariat				
Cohen și colab (1991) [7]	90 [·]	Abaterea ST > 1 mm în doi sau mai multe clienți potențiali (63%)	Rate mai mari de deces la 3 luni, IM, ischemie recurentă, revascularizare în prezența modificărilor ST (77% față de 36% fără modificări ST)	N / A
Lee și colab (1993) [8]	136 [·]	Depresiune ST > 1 mm în plumb (100%)	Gradient de mortalitate la 1 an conform până la gradul de deprimare ST inițială: 14% (1 mm) față de 39% (2 mm) față de 30% (> 3 mm)	N / A
Nyman și colab (1993) [9]	911 [s]	Depresiunea ST (± T i) > 1 în orice plumb (24%); izolat T i (31%)	Deces, IM la 1 an-7,6% (fără ST-T modificări) vs. 13,6% (T i izolat) vs. 18,1% (depresie ST)	N / A
Anomalii ST-T ca predictor multivariat				
Hyde și colab (1999) [10]	367 [s]	Depresiune ST > 0,5 mm in orice plumb (47%); izolat T i > 1 mm în orice plumb (16%)	Depresiune ST > 0,5 mm dar nu izolat T i prezis semnificativ supraviețuire mai mică la 4 ani	Vârsta, ICC, revascularizare
Cannon și colab (1997) [11]	1416 [s]	Abaterea ST > 0,5 mm în plumb (27%); izolat T i > 1 mm în orice plumb (22%)	Abaterea ST > 0,5 mm dar nu izolat T i prezis semnificativ deces, MI la 1 an	Vârsta, fibrinoliză în ultima săptămână, nitrat în săptămâna trecută, LBBB, alt major boli, respectarea slabă a urmăririi
Kaul și colab (2001) [13]	1588 [·]	Depresiune ST > 1 mm în plumb (43%)	Gradient de mortalitate la 1 an conform până la gradul de depresie ST inițială: 2% (fără depresie) vs. 7,8% (1 mm) vs. 13,4% (> 2 mm) boală cerebrovasculară	Vârsta, BPOC, infarct miocardic anterior, ICC, anterioară PTCA, boală cerebrovasculară
Antman și colab (2000) [12]	1957 [·]	Abaterea ST > 0,5 mm în plumb (72%)	Risc de deces, IM sau urgent revascularizare in prezenta Abaterea ST de 1,5 ori mai mare că fără abatere ST	Vârsta, trei sau mai mulți factori de risc cardiac, CAD, > 50% stenoză, două sau mai multe evenimentele anterioare 24 de ore, utilizarea saptamana, biomarkeri mari [॥]
Diderholm et al (2002) [14]	2457 [·]	Depresiune ST > 0,5 mm in orice plumb (46%); izolat T i > 1 mm în orice plumb (36%)	Depresiune ST > 0,5 mm dar nu izolat T i prezis semnificativ deces mai mare, IM la 1 an	Vârsta, diabet, două sau mai multe medicamente, TnT > 0,06 mg/L, CHF (sau FEVS < 45%), strategie invazivă precoce
Savonitto și colab (1999) [15]	6986 [*]	Depresiune ST > 0,5 mm in orice plumb (35%); izolat T i > 1 mm în orice plumb (22%)	Deces, IM la 6 luni-3,4% (izolat Ti) vs. 8,9% (depresiune ST). *P* < .02	Vârsta, clasa Killip, tahicardie, diabet PVD, angină anterioară, hipertensiune arterială, CK la admitere
Boersma și colab (2000) [16]	9461 [*]	Depresiune ST > 0,5 mm in orice plumb (50%); izolat T i > 1 mm în orice cablu	Depresia ST dar nu asociată T i cu aproape dublarea de 30 de zile mortalitatea	Vârstă, frecvență cardiacă, TA sistolică, CHF, la internare, CABG prealabil, diabet, CCS III/VI angină pectorală în ultimele 6 săptămâni, regiunea de înscriere, utilizarea

*NSTE ACS cuprinde sindroamele clinice ale UA și NSTEMI. Modificările ST-T sunt descrise în notele de subsol individuale.

· Parte a criteriilor de includere compozite.

^ Criterii de includere necesare.

§ Nu este un criteriu de includere.

„Biomarkerii au inclus CK și/sau troponina.

CABG, bypass coronarian; CAD, boala coronariană; CCB, blocant al canalelor de calciu; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CK, creatin kinaza; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; LBBB, bloc de ramură stângă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; N/A, nu este disponibil; PVD, boală vasculară periferică; TnT, troponina T.

De la Wong BYL, Fu Y, Armstrong PW: Electrocardiografie, monitorizare ECG și teste de stres provocatoare în sindroamele coronariene acute. În Theroux P (ed.): Sindroame ... delphia, WB Saunders, 2003, pp. 168-186.

TABELUL 13—2 Gradul de depresie a segmentului ST la internare Electrocardiograma și prognostic

	Depresia segmentului ST		
Parametru	**Nici unul**	**1 mm**	**> 2 mm**
Înscriere MI (%)	28.2	38,8	55.1
Deces (%)			
30 de zile	0,7	2.8	6.3
6 luni	1.1	6.2	12.0
Reinfarct (%)			
30 de zile	6.8	11.2	14.1
6 luni	8.4	14.1	16.3
Deces, reinfarct (%)			
30 de zile	7.2	12.1	17.1
6 luni	9.2	16.7	23.9

Adaptat după Wong BYL, Fu Y, Armstrong PW: Electrocardiografie, monitorizare ECG și testare de stres provocatoare în sindroamele coronariene acute. În Theroux P (ed.): Acute Coronary Syndromes: A Companion Textbook to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp. 168-186.

acuratețea prognosticului la pacienții cu dureri toracice pentru a prezice mortalitatea . În studiul PRISM-PLUS, statistica C a fost crescută de la 0,67 la 0,73 prin adăugarea fracției de ejecție la scorul de risc TIMI la 1104 pacienți internați pentru SCA. [27] Utilizarea unui dispozitiv ecocardiografic de mână pentru a evalua funcția ventriculară stângă a fost examinată de Weston și asociații [26] la 150 de pacienți care s-au prezentat la urgență cu suspiciune de SCA. Incidența la 30 de zile a infarctului miocardic acut a fost de 2,5% la cei cu un examen normal și de 20% la cei cu un test anormal (*P* = 0,002). Deși dispozitivul portabil oferă informații utile, ecocardiografia cu dobutamină este o tehnică mai robustă, deoarece este capabilă să induce anomalii de mișcare a peretelui în timpul stresului, precum și să ofere o estimare a funcției ventriculare stângi în repaus; nu este la fel de dependent de captarea fortuită a unei anomalii tranzitorii de mișcare a peretelui dacă pacientul nu este ischemic la momentul unui studiu imagistic de repaus. Imagistica de perfuzie miocardică oferă informații similare cu ecocardiografia cu dobutamina, dar este mai costisitoare și are ca rezultat expunerea la radiații. Prin urmare,

13

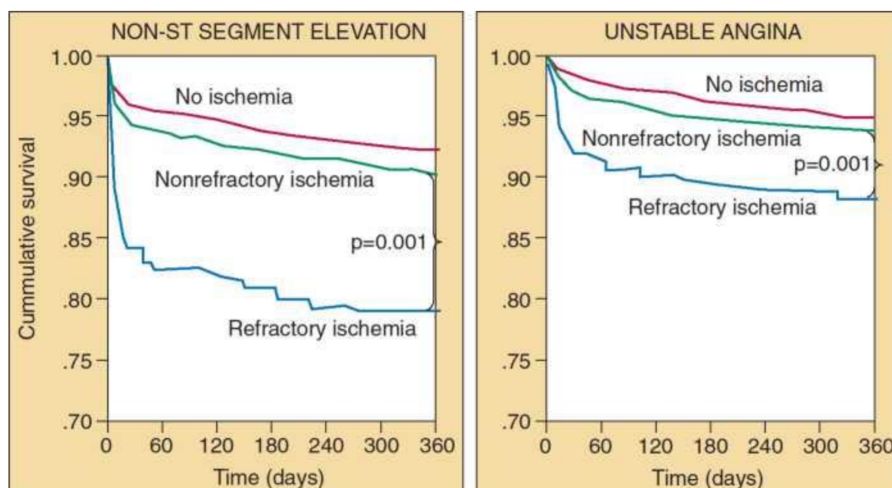


FIGURA 13-3 Ratele de supraviețuire la un an la 3513 pacienți cu NSTEMI și 4488 de pacienți cu angină instabilă înrolați în studiul GUSTO IIb prin absența și prezența ischemiei nerefractare sau refractare. Supraviețuirea a fost redusă semnificativ în ambele grupuri (*P* < 0,001). Ischemia nerefractară a fost definită ca simptome ischemice cu deplasarea segmentului ST sau inversarea undei T și/sau hipotensiune arterială nouă, edem pulmonar sau suflu cardiac ischemic. Ischemia refractară a fost definită ca simptome de ischemie cu modificări electrocardiografice care au persistat cel puțin 10 minute în ciuda terapiei anti-ischemice.
(De la Armstrong PW, Fu Y Chang WC, et al; Investigatorii GUSTO-IIb: sindroame coronariene acute în studiul GUSTO-IIb. Perspective prognostice și impactul ischemiei recurente. Circulation 1998;98:1860-1868.)

CASETA 13-1 Indicații și contraindicații pentru testarea electrocardiografică de efort în cadrul departamentului de urgență

Cerințe înainte de testarea ECG de efort care ar trebui să fie luate în considerare în cadrul departamentului de urgență:

- Două seturi de enzime cardiace la intervale de 4 ore — ar trebui să fie normale
- ECG la momentul prezentării și înainte de exercițiu ECG cu 12 derivații nu prezintă nicio modificare semnificativă
- Absența anomaliilor electrocardiografice de repaus care ar împiedica evaluarea precisă a ECG de efort
- De la internare până la momentul în care sunt disponibile, rezultatele sunt disponibile din al doilea set de enzime cardiace - pacientul asimptomatic, - simptomele durerii toracice care scad sau simptome atipice persistente
- Absența durerii toracice ischemice la momentul testării de efort

Contraindicații pentru testarea electrocardiografică de efort în cadrul ED

- Anomalii electrocardiografice noi sau în evoluție pe restul urmăririi
- Niveluri anormale ale enzimelor cardiace
- Agravarea sau persistenta simptomelor durerii toracice ischemice de la internare până la momentul testării de efort
- Profilul de risc clinic care indică o angiografie coronariană iminentă este probabilă

De la Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, et al: Siguranța și utilitatea testării de efort în centrele de durere toracică din camera de urgență. O recomandare de la Comitetul pentru exerciții fizice, reabilitare și prevenire, Consiliul pentru cardiologie clinică, Asociația Americană a Inimii. Circulation 2000;102:1463-1467.

Imagistica de perfuzie trebuie luată în considerare atunci când ecocardiografia cu dobutamina nu este posibilă din cauza ferestrelor acustice slabe, a imaginilor suboptime din punct de vedere tehnic sau a unei contraindicații la dobutamina.

Tomografie computerizată Angiografie coronariană. EBCT (CT ultrarapid) este o tehnică extrem de sensibilă pentru detectarea și cuantificarea calcificării arterei coronare și a fost utilizată pentru triajul pacienților care se prezintă la ED pentru durere toracică. [20,28-32] Absența calcifierii coronariene este asociată cu un risc scăzut de 30 de zile de evenimente cardiace majore (< 1%). În general, cu cât scorul de calcificare este mai mare, cu atât sarcina aterosclerotică și probabilitatea de evenimente cardiace sunt mai mari în comparație cu pacienții fără calcificare. Limitările imagistice doar pentru calcificarea coronariană sunt următoarele: (1) pacienții cu boală coronariană cunoscută au de obicei calcificare coronariană și este puțin probabil ca valoarea incrementală a testului în acest cadru clinic să ajute în procesul de stratificare a riscului; (2) EBCT nu poate detecta plăci vulnerabile care nu conțin calciu; și (3) aproximativ 10% dintre pacienții cu SCA nu au calciu detectat la imagistică. Expunerea la radiații la pacienții supuși EBCT este mică.

Tomografie computerizată cu contrast. CT-ul multidetector (MDCT) cu imagistica CT cu contrast, folosind mai mult de 64 de scanere, a stimulat un interes considerabil pentru evaluarea ED a pacienților care prezintă dureri toracice, deoarece tehnica oferă informații despre cauzele noncoronare importante ale durerii toracice, cum ar fi disecția aortică, embolia pulmonară și boala pericardică, precum și anatomia coronariană. [33-38] Imaginile sunt achiziționate la o frecvență cardiacă relativ scăzută (< 65 până la 70 bătăi/min). Fibrilația atrială sau ectopia frecventă diminuează rezoluția și pot duce la imagini suboptime. Sarcina de contrast este de cel puțin 60 până la 120 ml și poate fi o contraindicație relativă la pacienții cu funcție renală compromisă. Expunerea la radiații poate depăși pe cea dobândită în timpul angiografiei coronariene . Într-o serie relativ mică de pacienți cu dureri toracice cu risc clinic scăzut, evaluați în ED sau în unitatea de durere toracică, Gold Stein și colegii au repartizat aleatoriu 197 de pacienți la MDCT sau la o evaluare standard de diagnostic. MDCT a exclus imediat sau a identificat boala coronariană ca sursă a durerii toracice la 75% dintre pacienți, dintre care 67 aveau artere coronare normale și 8 dintre ei aveau boală severă care necesită revascularizare. [33] Restul de 25% din cohortă au necesitat teste de stres fie pentru leziuni intermediare, fie pentru scanări nondiagnostice. Timpul și costul diagnosticului au fost reduse semnificativ folosind abordarea MDCT. Într-o serie diferită de 92 de pacienți cu dureri toracice cu risc scăzut, Gallagher și colegii [28] au studiat prospectiv ratele de evenimente pe 30 de zile folosind MDCT și imagistica de perfuzie miocardică. Șapte (8%) au fost excluse din cauza scanărilor MDCT suboptimale. Din cei 85 de pacienți rămași

, 7 (8%) au avut boală coronariană importantă, dar niciunul nu a avut un eveniment cardiac major. Sensibilitatea pentru imagistica nucleară de stres și MDCT au fost de 71% și 86% dintre pacienți, respectiv , iar specificitatea a fost de 90% și, respectiv, 92%, în această serie mică.

Valoarea științifică a imagisticii MDCT și locul acesteia în evaluarea neinvazivă a pacienților cu dureri toracice în camera de urgență este un domeniu de cercetare activă. Cu toate acestea, numărul de proceduri MDCT efectuate în ED pentru a evalua pacienții cu dureri toracice a crescut rapid. Testul MDCT oferă informații anatomice, dar, spre deosebire de procedurile neinvazive ale testelor de stres, nu oferă o evaluare funcțională a rezervei vasculare coronariene.

STABILIREA RISCULUI PRETEST LA PACIENȚII CU SINDROM CORONAR ACU

Riscul pretest al unui pacient cu SCA stabilizat trebuie evaluat înainte de testarea neinvazivă pentru a optimiza declarațiile de risc de diagnostic și prognostic post-test. Utilizarea principiilor Bayesian atunci când se aplică rezultatele testelor neinvazive pentru a estima riscul este bine stabilită. [39] În general, mortalitatea precoce este cea mai mare la pacienții care au suferit un STEMI și cea mai scăzută la cei cu UA. [1, 40] Figura 13-4 ilustrează ratele de supraviețuire la 6 luni pentru cele trei tipuri diferite de SCA la 43.810 de pacienți înscriși în registrul GRACE din 1999 până în 2005. [40]

În plus față de tipul de SCA, numeroase caracteristici demografice prezic în mod independent riscul și sunt încorporate în diferitele sisteme de scoruri clinice utilizate pentru estimarea mortalității după un SCA. [41-57] Astfel, estimarea prognostică pe 5 ani a mortalității pentru depresia segmentului ST indusă de efort sau un defect de imagistică la un volum de muncă de 5 teste metabolice echivalente (MET) va fi diferită la un pacient mai în vârstă cu STEMI cu două infarcte miocardice anterioare și insuficiență cardiacă compensată (de exemplu, boală cu trei vase și un pacient cu ejecție mai tânără, fără antecedente de ejecție de 30%) decât un pacient anterior cu ejecție. pentru prima dată cu UA (de exemplu, boala unui singur vas și fracția de ejecție > 50%).

Scorul de risc TIMI pentru STEMI este prezentat în Figura 13-5 (mai multe informații sunt disponibile la http://www.TIMI.org). [58] Folosind acest model de risc, un bărbat obez de 65 de ani cu supradenivelare anterioară a segmentului ST, antecedente de hipertensiune arterială și

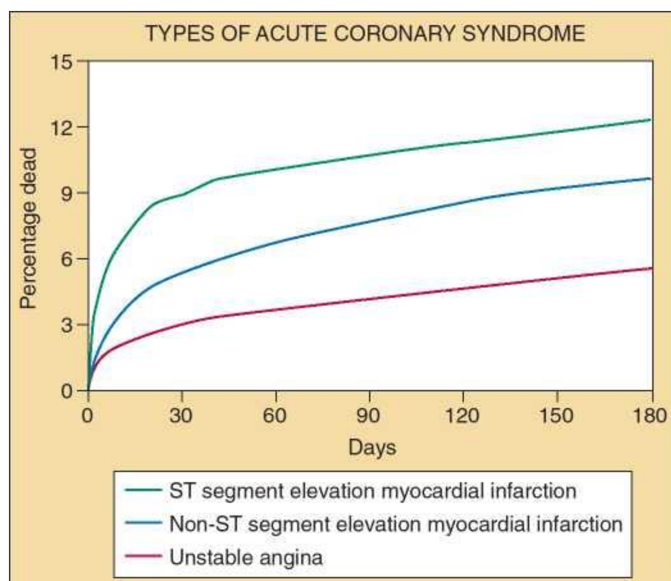


FIGURE 13-4 Risk of death from admission to hospital to 6 months after discharge in the GRACE ACS registry. *(From Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al; Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome; Prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006;333:1091-1094.)*

angină pectorală dar fără diabet, cu o tensiune arterială și ritm cardiac normal și a fost clasa Killip mai mică de 2 la prezentare, tratată la mai puțin de 4 ore de la debutul simptomelor, ar avea un scor de risc de 5 și o mortalitate estimată la 30 de zile de 12,4%. Riscul pretest poate fi modificat mai mic sau mai mare, în funcție de rezultatele testelor neinvazive. Acest concept va fi discutat mai târziu în capitol.

Scoruri de risc pentru sindromul coronarian acut non-denivelare a segmentului ST

Scorurile de risc pentru stratificarea NSTE-ACS au fost dezvoltate de grupurile TIMI, PURSUIT, GRACE și FRISC și de către alții (Tabelul 13-3). [40,47,49,50,59-65] Goncalves și colegii [50] studiat

HISTORICAL	POINTS MORTALITY	RISK SCORE	*30-DAY*
Age >75	3	0	0.8
65-74	2	1	1.6
DM or HTN or angina	1	2	2.2
EXAM		3	4.4
SBP <100 mm Hg	3	4	7.3
HR >100 bpm	2	5	12
Killip II-	2	6	16
Weight <67 kg (150 lb)	1	7	23
PRESENTATION		8	27
Anterior STE or LBBB	1	>8	36
Time to Rx >4 hrs	1		

RISK SCORE = Total points (0-14)

*Entry criteria: CP > 30 min, ST, Sx onset < 6 hr, fibrinolytic-eligible

FIGURE 13-5 TIMI risk score for STEMI. CP, chest pain; DM, diabetes mellitus; HR, heart rate; Rx, treatment; SBP, systolic blood pressure; Sx, symptom. *(From Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al: TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardial early II trial substudy. Circulation 2000;102:2031-2037.)*

TABLE 13-3 Risk Scores to Stratify NSTE-ACS

Study	Score *(Separate Points for Enrollment Diagnosis)*
PURSUIT (0-18)	
Age, decade (UA [MI])	
50	8 (11)
60	9 (12)
70	11 (13)
80	12 (14)
Gender	
Male	1
Female	0
Worst CCS class in previous 6 wk	
No angina or CCS class I or II	0
CCS class III or IV	2
Signs of heart failure	2
ST depression on presenting ECG	1
TIMI (0-7)	
Age > 65 yr	1
Three or more risk factors for CAD	1
Use of aspirin (last 7 days)	1
Known CAD (stenosis > 50%)	1
More than one episode rest angina in <24 hr	1
ST-segment deviation	1
Elevated cardiac markers	1
GRACE (0-258)	
Age (yr)	
<40	0
40-49	18
50-59	36
60-69	55
70-79	73
>80	91
Heart rate (beats/min)	
<70	0
70-89	7
90-109	13
110-149	23
150-199	36
>200	46
Systolic BP (mm Hg)	
<80	63
80-99	58
100-119	47
120-139	37
140-159	26
160-199	11
>200	0
Creatinine (mg/dL)	
0-0.39	2
0.4-0.79	5
0.8-1.19	8
1.2-1.59	11
1.6-1.99	14
2-3.99	23
>4	31
Killip class	
I	0
II	21
III	43
IV	64
Cardiac arrest at admission	43
Elevated cardiac markers	15
ST-segment deviation	30

Adapted from Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R: TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEACS. Eur Heart J 2005;26:865-872.

460 de pacienți portughezi consecutivi au fost internați în CCU pentru NSTE-ACS din 1999 până în 2001 și au testat prospectiv acuratețea predictivă a scorurilor TIMI, PURSUIT și GRACE pentru punctul final compozit de deces sau deces-IM după 1 an. În raportul lor, fiecare metodă de notare a fost eficientă în identificarea pacienților cu risc

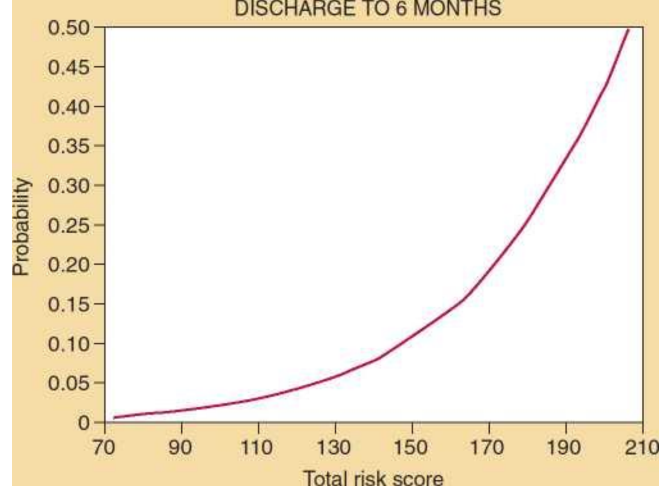


FIGURE 13-6 Predicted all-cause mortality from hospital discharge to 6 months after an ACS in the GRACE registry. *(From Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators; A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004;291:2727-2733.)*

scăzut, mediu și ridicat. Pacienții cu risc ridicat au fost clasificați în 36,7%, 28,7% și 57,8% din populație folosind scorurile de risc GRACE, PURSUIT și, respectiv, TIMI. Cu toate acestea, analiza caracteristicilor de funcționare a receptorului (ROC) a determinat că scorul GRACE are cea mai mare acuratețe predictivă în estimarea decesului la 1 an-IM. Scorurile TIMI și GRACE includ atât ECG, cât și biomarkerii în model, în timp ce PURSUIT exclude biomarkerii . [61] Scorul FRISC diferă de celelalte metode de notare prin includerea markerilor inflamatorii în - modelul de predicție (de exemplu, interleukina-6 sau proteina C reactivă). [49] O distincție importantă între GRACE și alte metode de notare este derivarea variabilei dintr-un registru de pacienți consecutivi cu SCA, mai degrabă decât un studiu randomizat care a avut criterii specifice de includere-excludere și includerea funcției renale, o variabilă cunoscută că afectează prognosticul pe termen lung. [45,47] Modelul de predicție GRACE validat prezice un risc de mortalitate la 6 luni după externarea dintr-un registru internațional pentru toate formele de SCA (Fig. 13-6). [47]

Astfel, pacienții cu risc mai mare pot fi identificați precoce care ar putea beneficia de angiografie coronariană precoce și revascularizare atunci când este adecvat din punct de vedere clinic și tehnic sau terapie medicală mai intensivă în timpul admiterii pentru evenimentul index. De exemplu, pacienții cu ischemie spontană silențioasă sau simptomatică importantă după internarea în spital, instabilitate hemodinamică sau aritmică și disfuncție severă a ventriculului stâng (de exemplu, fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng < 40%) sunt de obicei trimiși pentru angiografia coronariană precoce înainte de a se lua în considerare testarea neinvazivă. Aceasta înseamnă că mulți pacienți (dar nu toți) trimiși pentru testare neinvazivă la sau în jurul momentului externării din spital vor avea un risc mai mic decât mare de evenimente cardiace viitoare, deoarece pacienții cu risc mai mare sunt îndepărtați devreme pentru revascularizare coronariană. Rețineți că rolul procedurilor de testare neinvazivă este de a identifica subgrupul acestor pacienți cu risc mai mic pentru care angiografia coronariană nu ar fi indicată sau pacienții cu risc mai mare pentru care ar fi indicată angiografia și revascularizarea sau terapia medicală mai intensivă pentru a îmbunătăți speranța de viață. Testarea neinvazivă nu ar trebui să fie comandată dacă rezultatele nu vor fi utilizate pentru a afecta tratamentul ulterior.

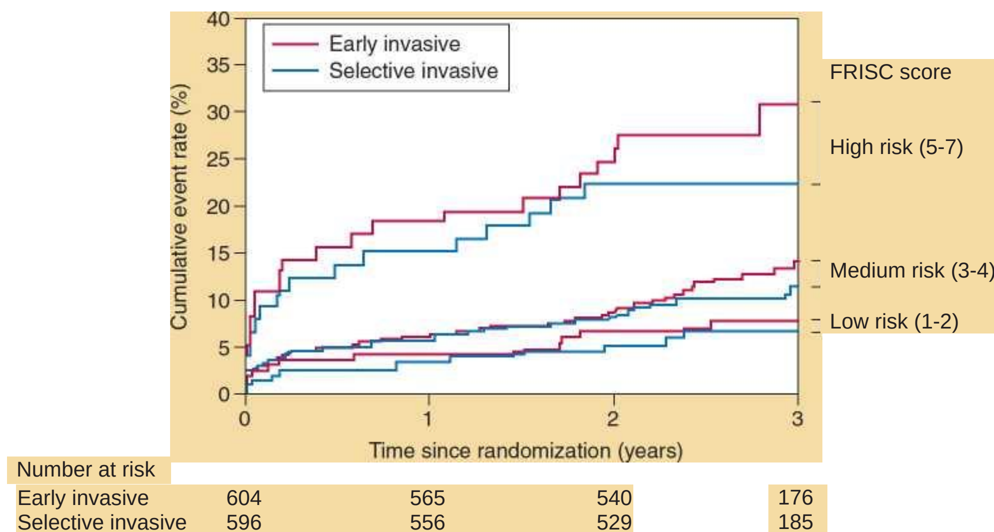


FIGURE 13-7 Cumulative risk of death or spontaneous myocardial infarction by treatment strategy and FRISC score in the ICTUS trial. The FRISC score effectively stratifies NSTE-ACS patients into three risk categories and allows evaluation of treatment strategy according to level of risk. *(From Hirsch A, Windhausen F Tijssen JG, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators; Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): A follow-up study. Lancet 2007;369:827-835.)*



Baza de date pentru testarea neinvazivă după IM este robustă, dar rezultatele disponibile și estimările prognostice se întind pe câteva decenii în care au fost utilizate diferite regimuri de tratament și definiții pentru SCA (Tabelul 13-4). [66-83] Această problemă temporală afectează capacitatea de a extrapola din studiile anterioare la medicina contemporană. De exemplu, printre cei 44.372 de pacienți din registrul ACS GRACE, mortalitatea la 6 luni a scăzut de la 4,9% în 1999 la 3,3% în 2005 și rata recurentei infarctului de la 3% la 1,7%. [84] În același interval, a existat o utilizare crescută a aspirinei, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante a receptorilor angiotensinei (BRA), statine, tienopiridine și revascularizare coronariană. Aceasta înseamnă că estimările post-test ale evenimentelor recurente vor fi mai mici în prezent decât ceea ce s-ar fi așteptat din lucrările publicate cu un deceniu în urmă. Acest lucru se datorează faptului că pacienții cu cel mai mare risc au fost selectați pentru proceduri care îmbunătățesc speranța de viață pe baza rezultatelor testelor neinvazive (disturbirea de trimitere post-test) și disponibilitatea terapiei farmacologice pe termen lung post-test reduce acum ratele evenimentelor cardiace mai mult decât la o perioadă anterioară (vezi Tabelul 13-4).

Motivul pentru testarea neinvazivă folosind o abordare selectivă invazivă

Motivul pentru o abordare inițială invazivă versus o abordare invazivă selectivă (conservatoare) folosind parametrii clinici și testarea neinvazivă la pacienții cu SCA-SEST se bazează pe mai multe studii randomizate care compară cele două strategii de tratament. Acest subiect este revizuit în detaliu în altă parte și în ghidurile NSTE-ACS din 2007 ale American College of Cardiology (ACC)-American Heart Association (AHA). [1] Studiul RITA-3 a randomizat 1810 de pacienți britanici cu NSTE-ACS la o intervenție precoce sau o strategie invazivă selectivă în decurs de 48 de ore de la episodul index de durere cardiacă și a raportat o reducere semnificativă a ratelor evenimentelor cardiace pe 5 ani pentru pacienții alocați strategiei invazive. [19] În schimb, studiul ICTUS ilustrează de ce ghidurile afirmă că nici studiile randomizate, nici datele observaționale nu susțin în mod uniform o superioritate inerentă pentru utilizarea inițială de rutină a angiografiei coronariene și a revascularizării la pacienții cu NSTE-ACS. [79, 80] În studiul ICTUS, 1200 de pacienți cu

NSTE-ACS, durere toracică în ultimele 24 de ore, un nivel crescut al troponinei T cardiace și fie dovezi electrocardiografice de ischemie la internare, fie antecedente documentate de boală coronariană au fost randomizate la o strategie invazivă precoce sau o strategie invazivă selectivă din 2001 până în 2003. Au fost excluse medicamentele anticoagulante în ultimele 7 zile, tratamentul fibrinolitic în ultimele 96 de ore, PCI în ultimele 14 zile sau o contraindicație la PCI sau inhibitori ai coproteinei glice IIb/IIIa, riscul de sângerare sau hipertensiunea arterială necontrolată. Pacienții alocați strategiei conservatoare au avut revascularizare numai dacă au avut angină refractară (51% din grupul care a primit în cele din urmă revascularizare), instabilitate hemodinamică sau aritmică (8%) sau ischemie semnificativă clinic la testul de efort înainte de externare (41% din grupul care a primit în final o revascularizare). Revascularizarea coronariană a fost efectuată la 76% și 40% dintre pacienții din grupurile invazive și conservatoare timpurii în timpul spitalizării inițiale și la 79% și 54% după 1 an, cu utilizarea stentului în 88% din procedurile PCI . Revascularizarea precoce a fost efectuată după o medie de 23 de ore în grupul invaziv și după 11,8 zile la 40% dintre pacienții conservatori care au primit o procedură de revascularizare coronariană precoce. Mortalitatea la un an a fost de 2,5% în ambele grupuri. Nu au existat diferențe semnificative în frecvența obiectivului primar (compozit de deces, IM non-letal sau reinterne pentru simptome anginoase) după 3 ani în populația totală sau în subgrupuri definite în funcție de vârstă, sex, prezența sau absența diabetului zaharat, prezența sau absența deviației de segment ST sau nivelul troponului T cardiac · Scorul de prognostic FRISC a stratificat în mod eficient pacienții în funcție de risc (Fig. 13-7). Nu au existat diferențe semnificative de tratament la pacienții cu risc scăzut, mediu sau înalt. Astfel, în acest moment, ghidurile ACC/AHA recomandă ca o strategie de tratament selectiv invaziv, folosind teste noninvazive pentru a detecta ischemia semnificativă clinic, este o abordare rezonabilă pentru pacienții selectați stabilizați inițial cu NSTE-ACS, în special cei care au scoruri de risc prognostic clinic mai scăzut și pentru pacienții sau medicii care preferă o abordare selectivă invazivă în absența caracteristicilor cu risc ridicat.

TABEL 13—4 I Studii ale testelor neinvazive la pacienții cu sindrom coronarian acut

Studiu (an)	Criterii de includere	Criterii de excludere	Tipul testului	Timing După MI	Rezultate anormale Testare neinvazivă	Lungimea de Urmare	Rezultate
Theroux şi colab. (1979) [67]	Toţi punctele care au hotărât în baza MI criterii de diagnostic	supradenivelare ST pe ECG	Banda de alergare, protocol Naughton	11 zile (7-20 zile)	Anormal; angina pectorală; STD orizontal > 1 mm; rezultatele testelor nu au condus la intervenție cath	1 an	2,1% mortalitate fără BTS; 27% mortalitate cu BTS *(N* = 210)
Wilcox şi colab (1991) [68]	Toţi pacienţii admişi la CCU cu UA; nu este programat pentru PCI sau CABG	> 70 de ani; istoricul MI în luna anterioară; CP în 3 zile anterioare; ECG neinterpretabil	Banda de alergare, Naughton modificat	3 zile dupa UA	Anormal; >0,1 mV orizontală sau înclinată STD; >0,15 mV STD cu pantă lentă; >0,1 mV STD suplimentar la pacientii cu >0,1 mV STD sau >0,1 mV STE în repaus; trei persoane cu teste de stres pozitive au mers la cath (rezultate necunoscute)	1 an	ECG cu risc scăzut asociat cu mai mici risc de MACE la 1 2 luni (/V = 149)
Nyman şi colab (1 993)' [1] '	Bărbaţii <70 de ani cu UA	Dezvoltare STE sau QS în două piste consecutive; CABG anterior; Vârful CK >15 ukat/L; ECG neinterpretabil; tratament curent cu aspirină sau anticoagulare; CP persistentă	Bicicleta	3-14 zile de la internare	Risc scăzut—efectuat >140 W; 0 derivații cu >0,05 mV STD; risc ridicat- efectuat <100 W; două sau mai multe derivații cu >0,05 mV de STD; fara catering pentru pacientii cu risc ridicat	1 an	Pacienții cu risc ridicat au avut o mortalitate pe un an de 3,6% și o rată a evenimentelor la un an de MI sau deces de 15,4%, comparativ cu pacienții cu risc scăzut, cu o rată a evenimentelor de 0% și, respectiv
Lindahl și colab. (1997) [70]	Pts > 40 de ani cu durere toracică și modificări ale ECG (STD > 0,1 mV sau inversarea undei T)	Femeile aflate in premenopauza; STEMI; LBBB; stimulator cardiac; miocardită, pericardită; boala AV semnificativă; cardiomiopatie; boală sistemică severă; PCI sau CABG planificate	Bicicleta, simptome limitate	5 zile	Risc scăzut – sarcină de lucru maximă normală (>90 W pentru bărbați și >70 W pentru femei); fără BTS > 0,1 mV în trei sau mai multe derivații; risc ridicat — sarcină maximă scăzută de muncă (<90 W la bărbați și <70 W la femei); STD > 0,1 mV în trei sau mai multe derivații; fără cath la pacienții cu risc ridicat	5 luni	Testul de stres cu risc ridicat duce la rate mai mari ale evenimentelor; moartea sau MI a avut loc la 5% dintre pacienții cu risc scăzut de testare la stres față de 29% dintre pacienții cu teste de stres cu risc ridicat *(N = 766)*
Safstrom și colab. (1998) [71]	Femeile aflate în postmenopauză internate în CCU cu CP tipică și modificări ale ECG (STD > 0,1 mV sau TWI)	LBBB; LVH; stimulator cardiac; miocardită, endocardită; cardiomiopatie; boala AV semnificativă; PCI sau CABG planificat; boala sistemica severa	Bicicleta, simptome limitate	5-8 zile	>0,1 mV de STD în jos sau orizontal; cath pe toate punctele în termen de 60 de zile	3 luni	BTS are valoare predictivă pozitivă de 91% pentru CAD semnificativă din punct de vedere angiografic (fără date de prognostic) *(N* = 176)
TIMI IIIB (1994) [72]	Pts 21-79 ani cu durere toracică ischemică asociată cu >0,1 mV de supradenivelare ST <30 min; STD > 0,1 mV *sau* TWI; CAD documentat prin cath sau test nuclear pozitiv	MI în ultimele 21 de zile; angios în ultimele 30 de zile; PTCA < 30 zile; CABG; edem pulmonar; TAS >180 sau TAD > 100 mm Hg; contraindicație la trombolitice; boală sistemică severă; LBBB; anticoagulante orale; femeile care ar putea fi însărcinate	Banda de alergare, protocol Bruce modificat	Înainte de externare	Pacienții au fost la catete dacă înainte de finalizarea stadiului II prezentau dureri toracice ischemice, deviația ST > 0,2 mV sau scăderea TAS > 10 mm Hg; două sau mai multe zone de defecte reversibile la imagistica nucleară; LHR crescut și o zonă de defect reversibil la imagistica nucleară; durere toracică > 5 min cu >0,2 mV de deviație ST în două derivații contigue; >20 min de abatere ST >0,1 mV pe Holter de 24 h	6 săptămâni până la 1 an	Moartea punctului final primar, MI, ETT nesatisfăcător la 6 săptămâni; testul invaziv timpuriu a atins obiectivul primar la 16,2%, comparativ cu grupul selectiv invaziv la 18,1%; la 1 an, nicio diferență între deces sau MI recurent *(N* = 1473)
Boden și colab (1998) [74]	CK-MB > 1,5 X LSN	Noi unde Q; condiții grave de conviețuire; complicatii ischemice care impun cath	Protocol Bruce limitat de simptome ; - bandă de alergare cu taliu dipiridamol dacă MET-uri	Înainte de externare	STD de 2 mm la efort maxim; pacienții cu defect de redistribuire în unul sau două teritorii vasculare și absorbție pulmonară crescută au mers pentru cath	23 de luni	Angio, 30 de zile, revasc, 30 de zile, un punct final: invaziv, 96%, 44%, respectiv 30%; neinvaziv, 48%, 33%, respectiv 27%; Punct final primar, deces sau nonfatal MI la 23 luni (N = 920)

FRISC-II (1999) [76]	Pt cu simptome în concordanță cu ischemie, modificări ale ECG și enzime cardiace pozitive	Risc crescut de sângerare, anemie; trombolitice; PCI în termen de 6 luni; PCI sau CABG planificat; insuficiență renală sau hepatică; boala sistemica severa	Bicicleta, simptome limitate	Înainte de externare	Pts s-a făcut cath dacă testul de stres înainte de externare a arătat ischemie severă	1 an	Angio, 7 zile; angio, 1 2 mo; PCI, 1 2 luni: invaziv, 96%, 99%, respectiv 44%; neinvaziv, 7%, 52%, respectiv 21%; 1,7% reducere absolută a mortalității în grupul invaziv la 1 2 luni; Urmărirea la 5 ani arată o reducere de 4,6% a riscului absolut al punctului final compozit primar al decesului sau MI în grupul invaziv (*N* = 2457)
Cannon și colab. (2001) [77]	> 18 ani cu durere toracică anginoasă și STD > 0,05 mV, STE tranzitorie > 0,1 mV, inversarea undei T = 0,3 mV, creșterea enzimelor cardiace sau antecedente de CAD prin cath; istoric de revascularizare sau de MI	STE persistent; PCI sau CABG în 6 luni anterioare; risc crescut de sângerare; LBBB; ritm ritmat; warfarină; clopidogrel sau ticlopidină cu mai mult de 3 zile înainte de înscriere; boala sistemica severa	Banda de alergare, protocol Bruce, (83% cu imagistica nucleară sau ecou)	Înainte de externare	Angina pectorală și STD > 0,1 mV; STD > 0,2 mV fără simptome; scăderea TAS = 10 mm Hg; una mare sau două zone mici de defect de perfuzie la imagistica nucleară; o nouă anomalie de mișcare a peretelui pe ecou	6 luni	Angio în spital, angio 6 luni, PCI 6 luni, un punct final: invaziv, 97%, 98%, 42%, respectiv 15,9%; neinvaziv, 51%, 61%, 29%, respectiv 19,4%; punct final primar definit ca deces, MI nonfatal, rehospitalizare; scăderea riscului de obiectiv primar la 6 luni cu o strategie invazivă timpurie *(N* = 2220)
Spacek și colab. (2002) [78]	Dureri toracice ischemice în repaus > 20 min; STD > 0,1 mm sau TWI în două derivații contigue; CK-MB > 2x LSN sau troponină pozitivă	CP toracică instabilă în ciuda terapiei medicale; șoc cardiogen; LBBB acut, RBBB sau STE; QWMI sau tromboliza în ultima lună; PCI sau CABG < 6 luni; boala sistemica severa	Bicicleta, simptome limitate	30 de zile	CP cu STD de 2 mm la efort maxim; defect de perfuzie a cel puțin unui teritoriu vascular la pacienții care nu au putut exercita și au avut un test de stres nuclear cu dipiridamol	6 luni	Angio, 6 luni, revasc, 6 luni, un punct final: invaziv, 100%, 73%, respectiv 6,3%; neinvaziv, 55%, 39%, respectiv 22,4%; punct final primar, deces sau nonfatal MI *(N* = 131)
Hirsch şi colab (2OO7) [80]	Simptome de ischemie; T crescut al troponinei > 0,03 |lg/L; modificări ischemice la ECG sau istoric de CAD	Vârsta < 18 sau > 80 de ani; STEMI în ultimele 48 de ore; instabilitate hemodinamică; CHF; risc crescut de sângerare	Exercita	Înainte de externare	Pts au fost la angiografie dacă au avut angină refractară (51%), instabilitate hemodinamică sau de ritm (8%) sau ischemie la un test de efort înainte de externare (41%)	3 ani	Angio, 3 ani, revasc, 3 ani, un punct final: invaziv, 99%, 81%, respectiv 30%; neinvaziv, 70%, 58%, respectiv 26%; Obiectivul primar, deces, MI nonfatal sau rehospitalizare pentru angină (N=1200)
Ekstrand şi colab. (1997) [81]	25% NST; 75% val STE/Q	CHF decompensat; aritmie severă; incapabil sa faca miscare	Bicicleta, submax	11 zile	ECG de efort anormal cu STD > 1 mm	9 ani	Risc crescut de mortalitate cu angină pectorală și/sau BTS > 1 mm la ECG de efort submaximal (N = 1098)
Madsen şi colab. (1997) [82]	<69 de ani cu IMA CK-MB 2x LSN, deviație ST sau modificări ale undei T; și/sau noi unde Q; pacienții au trebuit să fie tratați cu trombolitice <1 2 ore după apariția simptomelor și a anginei; sau ischemie indusă de efort	Anterior MI, PTCA, CABG; a primit <50% doză trombolitică; necesita intervenție imediată; scăderea TAS cu exerciții fizice; LBBB sau PPM; imposibilitatea de a face exerciții fizice; boala sistemica	Bicicleta, simptome limitate	Înainte de externare	Anormal dacă STD > 0,1 mV în orice derivație sau STE > 2,0 mV în orice derivație fără unde Q; cath efectuată numai dacă a existat o scădere a SBP; urmărind urmărirea la cei cu stres pozitiv și/sau angină pectorală tratați cu agenți antianginosi vs	2,4 ani median	Mortalitate, re infarct, UA: invaziv, 3,6%, 5,6%, respectiv 17,9%; neinvaziv, 4,4%, 10,5%, respectiv 29,5% *(N* = 1008)
Al-Khali li et al (2007) [83]	Femei <66 de ani admise cu MI sau UA, 48% Q-wave MI și 52% NQWMI	Imposibilitatea de a face exerciții fizice; LBBB; Segmentul ST nu a putut fi evaluat din cauza efectului RBBB sau digitalică	Bicicleta, simptome limitate	3-6 luni	ECG de efort anormal cu STD orizontal > 1 mm	9 ani	Predictor scăzut al toleranței la efort al mortalității crescute *(N = 273)*

IMA, infarct miocardic acut; angio, angiografie; AV, valvă aortică; CABG, bypass coronarian; CAD, boala coronariană; cateterism, cateterism; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CK-MB, izoenzima creatin kinazei; CP, durere în piept; DBP, tensiune arterială diastolică; eco, ecocardiografie; Ell, test de toleranță la efort; LBBB, bloc de ramură stângă; LHR, raportul cardiac pulmonar; LVH, hipertrofie ventriculară stângă; MACE, evenimente cardiace adverse majore; Ml, infarct miocardic; NST, non-ST (ca în NSTEMI); NQWMI, non-undă Q MI; PCI, intervenție coronariană percutanată; PPM, stimulator cardiac permanent; pts, pacienti; QWMI, infarct miocardic cu undă Q; RBBB, bloc de ramură dreapta; revasc, revascularizare; SBP, tensiune arterială sistolica; STD, depresia segmentului ST; STE, supradenivelare de segment ST; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; STE/Q, elevație ST/undă Q MI; TWI, inversarea undei T; UA, angină instabilă; LSN, limitele superioare ale normalului.

Considerații privind procedura de testare neinvazivă înainte de descărcare

Alegerea procedurii de testare neinvazivă de utilizat în timpul externării din spital se bazează pe următoarele:

Capacitatea pacientului de a exercita

Indiferent dacă există anomalii electrocardiografice de repaus, cum ar fi un ritm ritmat, bloc de ramură stângă (LBBB) sau alte anomalii care împiedică evaluarea ECG de efort

Dacă informațiile privind funcția ventriculară nu au fost deja obținute

Dacă ar fi utilă cunoașterea locației teritoriului ischemic (de exemplu, pacientul a avut un rezultat ICP intermediar pentru o leziune de arteră descendentă anterioară stângă proximală [LAD] și a avut boală reziduală în alte artere coronare)

13

Expertiza tehnica locala

Disponibilitatea procedurii de testare

Necesitatea testării neinvazive înainte de externarea după PCI pentru STEMI a fost examinată în studiul PAMI II. [85] În acest studiu, 471 de pacienți cu risc scăzut (vârsta < 70 de ani, fracțiune de ejecție ventriculară stângă > 45%, boală cu unul sau două vase, angioplastie coronariană transluminală percutanată [PTCA] reușită, fără aritmii persistente) au fost randomizați pentru a primi îngrijire accelerată și externare din spital în ziua 3 fără teste tradiționale de îngrijire sau neinvazive. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea la 6 luni (0,8% față de 0,4%) sau ratele de reinfarct (0,8% față de 0,4%) sau în incidența UA sau a insuficienței cardiace între strategiile de tratament. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că a existat un număr relativ mic de decese și infarcte recurente și este posibil ca studiul să fi fost sub putere pentru a testa diferențele de tratament pentru aceste puncte finale. O urmărire de 6 luni este relativ scurtă pentru a testa diferențele de strategie pentru boala cardiacă ischemică, iar beneficiul mic observat la pacienții cărora li s-au efectuat teste neinvazive în comparație cu cei care nu au făcut-o ar fi putut fi accentuat dacă urmărirea a fost mai lungă.

În general, pacienții care nu pot efectua un test de efort înainte de externare au un prognostic mai rău decât cei care pot face testul. De exemplu, în studiul DANAMI-II STEMI, rata mortalității după o medie de 4,5 ani a fost de 48% în grupul fără exerciții fizice și de 9% în grupul cu exerciții fizice. [86] Cei din grupul fără exerciții fizice care nu puteau face mișcare erau semnificativ mai în vârstă, erau mai frecvent femei, aveau antecedente de insuficiență cardiacă sau diabet și/sau funcție sistolica ventriculară stângă mai proastă și indice de masă corporală (IMC) inferior. Descoperiri similare au fost raportate pentru NSTE-ACS. Într-un registru NSTE-ACS mare din Germania , mortalitatea la 1 an a fost de 13,6% pentru cei care nu au putut efectua testul de efort, comparativ cu 5,1% la cei 1097 de pacienți capabili să efectueze testul. [87] Caseta 13-2 , din ghidurile ACC/AHA ACS, oferă indicații de clasa I pentru testarea neinvazivă după un SCA în funcție de riscul clinic pretestare și tipul de test neinvaziv. [1]

Testare de efort

Testarea de efort după un eveniment SCA este utilă pentru următoarele: (1) stratificarea riscului și evaluarea prognosticului; (2) capacitatea funcțională de prescripție a activității după externarea din spital ; și (3) evaluarea adecvării terapiei medicale și a necesității de a utiliza opțiuni suplimentare de diagnostic sau tratament. [39] Testarea de efort după un IM este relativ sigură. Riscul este puțin mai mare atunci când se efectuează un exercițiu limitat de simptome, mai degrabă decât submaximal. Un test de efort de nivel inferior (realizarea a 5 până la 6 MET sau 70% până la 80% din maximul estimat în funcție de vârstă) este efectuat frecvent înainte de externarea din spital pentru a stabili capacitatea funcțională și recomandări pentru prescrierile timpurii de activitate post-ACS, pentru a evalua răspunsul hemodinamic (frecvența cardiacă, tensiunea arterială) la efort și pentru a determina pragul ischemic, dacă este prezent. Parametrii



BOX 13-2

Ghid ACC/AHA pentru indicații de clasa I * Ipentru testarea neinvazivă după sindromul coronarian acut

1. Testarea de stres neinvazivă este recomandată pentru pacienții cu risc scăzut sau mediu, fără ischemie în repaus sau cu activitate scăzută și cu insuficiență cardiacă pentru cel puțin 12 până la 24 de ore. *(nivel de probă: C)*
2. Alegerea testului de stres se bazează pe ECG de repaus, capacitatea de a efectua exerciții, expertiza locală și tehnologiile disponibile. Exercițiul pe banda de alergare este util pentru pacienții care pot face exerciții fizice la care ECG nu prezintă anomalii ale segmentului ST, bloc de ramură, hipertrofie VS, defect de conducere intraventriculară, ritm stimulat, preexcitație și efect digoxină. *(nivel de probă: C)*
3. Ar trebui adăugată o modalitate imagistică pentru pacienții cu depresie a segmentului ST în repaus (> 0,10 mV), hipertrofie VS, bloc de ramificație, defect de conducere intraventriculară, preexcitație sau digoxină care sunt capabili să facă efort. La pacienții supuși unui test de efort de nivel scăzut, o modalitate de imagistică poate adăuga sensibilitate. *(nivel de probă: B)*
4. Testarea de stres farmacologică cu imagistică este recomandată atunci când limitările fizice (de exemplu, artrită, amputații, boală vasculară periferică severă, boală pulmonară obstructivă cronică severă , debilitate generală) împiedică stresul adecvat la efort. *(nivel de probă: B)*
5. Angiografia promptă fără stratificarea riscului neinvaziv trebuie efectuată pentru eșecul stabilizării cu tratament medical intensiv. *(nivel de probă: B)*
6. Se recomandă un test neinvaziv (ecocardiografie sau angiografie cu radionuclizi) pentru a evalua funcția VS la pacienții cu SCA definit, care nu sunt deja programați pentru angiografia coronariană și ventriculografia stângă. *(nivel de probă: B)*

Definiții pentru nivelurile de dovezi: A, date derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize; B, date derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate; C, doar opinie consensuală a experților, studii de caz sau standard de îngrijire.

***Indicație de clasa I: Nivelul dovezilor depășește în mod clar riscul și testul trebuie efectuat.**

De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile de management al pacienților cu st. Infarct miocardic): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Colegiul American al Medicilor, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions și Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2007;50:e1-157.

asociate cu un prognostic advers includ incapacitatea de a efectua sau finaliza testul, capacitatea slabă de efort, incapacitatea de a crește sau scădea tensiunea arterială sistolică la efort și angina pectorală sau BTS induse de efort la sarcini de lucru scăzute. P -Medicamentele blocante adrenergice pot atenua răspunsul ischemic, dar nu maschează capacitatea funcțională slabă ca marker al prognosticului advers și trebuie continuate la pacienții trimiși pentru testare. [88] În multe centre medicale, testele de efort înainte de externare sunt efectuate în decurs de 3 până la 4 zile la pacienții necomplicați după infarct miocardic acut (de exemplu, absența durerii toracice recidivante, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, instabilitate hemodinamică sau aritmii cardiace). Un test de 3 până la 6 săptămâni poate fi util pentru a permite pacienților să se întoarcă la locul de muncă în ocupații care implică muncă fizică în care este probabil ca cheltuielile MET să fie mai mari decât cele pentru un test înainte de externare. După cum sa menționat, există puține rapoarte care oferă estimări prognostice ale ratelor de morbiditate și mortalitate pe termen lung folosind ECG de efort dintr-o bază de date contemporană. Acest tip de date ar fi confundat de prejudecățile de trimitere post-test și ar trebui

ajustate pentru a măsura performanța reală pentru variabile specifice de test non-invazive. Cu toate acestea, datele anterioare au arătat că numeroase variabile ale exercițiului sunt utile pentru estimarea riscului (a se vedea Tabelul 13-4).

În 1979, Theroux și asociații [67] au evaluat valoarea prognostică a electrocardiografiei pe bandă de alergare pentru efort limitată de simptome severe, dovezi electrocardiografice de ischemie sau atingerea a 5 METS sau 70% din ritmul cardiac prezis în funcție de vârstă la 210 supraviețuitori stabili postinfarct. Mortalitatea la 1 an a fost de 2,1% (3/146) la pacienții fără BTS ischemic și de 27% (17/64) la cei cu modificări ischemice (*P* < 0,001). După 1 an, 65% dintre pacienții care au avut angină în timpul testului au raportat angină în timpul urmăririi, comparativ cu 36% care au negat angina în timpul testului (*P* < 0,001). Deși acest studiu a fost realizat cu mai bine de 30 de ani în urmă, ilustrează modul în care testarea la efort poate fi utilizată pentru a prezice rezultatele într-o epocă înainte de utilizarea pe scară largă a rezultatelor testelor pentru a determina terapia (adică înainte de stabilirea părtinirii de trimitere post-test). Utilizarea testării de efort limitată de simptome după NSTE-ACS a fost testată în opt spitale suedeze din 1985 până în 1989 la 740 de bărbați cu un ECG de repaus interpretabil și absența disfuncției ventriculare stângi majore în studiul RISC. [89] Testarea ergometrică a bicicletei, limitată de simptome înainte de descărcare, a fost efectuată la 5 până la 14 zile după evenimentul index, începând cu 10 W/min și crescând cu 10 W/min. Beta-blocantele (utilizate la 80% dintre pacienți) nu au fost oprite înainte de testare. Mortalitatea cardiacă la 1 an a fost de 0,9% la 221 de pacienți fără BTS sau dureri toracice (29,9%), 1,4% la 145 de pacienți cu dureri toracice dar fără BTS (19,5%), 4,2% la 144 de pacienți cu BTS și fără dureri toracice (19,5%) și 3,5% pacienți cu dureri toracice (3230%) și 3,5% (3230%).

Studiul DANAMI-II STEMI care a comparat PCI cu tromboliza a raportat un scor clinic și de efort cu patru variabile care a stratificat 8% din populație într-un grup cu risc ridicat, cu o mortalitate la 6 ani de 46%, 13% într-o categorie de risc intermediar cu o mortalitate la 6 ani de 16% și 79% într-o categorie cu risc scăzut de mortalitate la 4 ani. [90] Scorul DANAMI atribuie 1 punct pentru vârsta mai mare de 65 de ani pentru bărbați sau peste 70 de ani pentru femei, 1 punct pentru istoricul de noi semne sau simptome de insuficiență cardiacă, 1 punct pentru fracțiunea de ejecție mai mică de 40% și 1 punct pentru capacitatea de exercițiu mai mică de 5 METS la bărbați sau mai puțin de 4 METS la femeile care folosesc bicicleta și crescând cu 225 W la fiecare 225 W. minute. Un răspuns electrocardiografic ischemic nu a fost predictiv de deces sau reinfarct în DANAMI-II.

Proceduri de imagistică

Procedurile imagistice sunt recomandate pentru pacienții cu anomalii electrocardiografice inițiale, cum ar fi LBBB, ritm stimulat, hipertrofie ventriculară stângă, terapia digitalică sau modificări marcate de repolarizare (de exemplu, STD > 1 mm) care compromit interpretarea trasării electrocardiografice de efort (Caseta 13-3 ; vezi Caseta 13-2). [91 , 92] Când stresul la efort nu este posibil sau compromis (de exemplu, decondiționare, afectare ortopedică sau neurologică), atunci imagistica farmacologică cu dobutamina poate fi efectuată cu atropină mentală suplă, dacă este necesar pentru a obține un răspuns adecvat al ritmului cardiac, sau pot fi utilizate vasodilatatoare coronariene, cum ar fi adenozina sau dipiridamolul, atunci când se efectuează imagistica de perfuzie miocardică.

La pacienții cu o fereastră acustică și imagini bune, ecocardiografia de stres este de preferat imagistică de perfuzie miocardică deoarece este mai puțin costisitoare și nu expune pacientul la radiații. Stresul de efort la un nivel care testează în mod adecvat rezerva cardiacă este, în general, de preferat imagistică farmacologică, deoarece exercițiul oferă informații despre răspunsul hemodinamic la muncă și reproduce activitățile fizice din viața de zi cu zi într-un mediu supravegheat, ceea ce poate fi util în prescripțiile de exerciții după externarea din spital.

CASETA 13-3 Stratificarea riscului folosind testarea neinvazivă

Constatări cu risc ridicat

- Disfuncție severă a VS în repaus (FEVS < 0,35)
- Ischemie indusă de efort (durere toracică sau ECG anormal) la sarcini reduse (<4 MET)
- Disfuncție severă a VS la efort (FEVS la efort < 0,35)
- Defect mare de perfuzie indus de stres (mai ales dacă este anterior)
- Defecte de perfuzie multiple induse de stres de dimensiuni moderate
- Defect mare, fix de perfuzie, cu dilatare VS sau absorbție pulmonară crescută (^{201}Tl)
- Defect de perfuzie moderat indus de stres cu dilatare VS sau absorbție pulmonară crescută (^{201}Tl)
- Anomalii de mișcare ecocardiografică a peretelui (care implică mai mult de două segmente) care se dezvoltă la doze mici de dobutamina (< 10 pg/kg/min) sau la o frecvență cardiacă scăzută (<120 bătăi/min)
- Dovezi ecocardiografice de stres de ischemie extinsă

Constatări cu risc intermediar

- Disfuncție LV în repaus ușoară până la moderată (FEVS = 0,35 până la 0,49)
- Ischemie indusă de efort (durere în piept sau ECG anormal) la sarcini intermediare (>4 și <7METs)
- Defect de perfuzie moderat indus de stres fără dilatarea VS sau aportul pulmonar crescut (^{201}Tl)
- Ischemie ecocardiografică de stres limitată cu o anomalie de mișcare a peretelui numai la doze mai mari de dobutamina care implică < două segmente

Constatări cu risc scăzut

- Capacitate bună de efort (>7 MET) fără dovezi sau cu dovezi minore de ischemie
- Defect normal sau mic de perfuzie miocardică în repaus sau cu stres *
- Mișcarea ecocardiografică a peretelui la stres normal sau nicio modificare a anomaliilor limitate ale mișcării peretelui în repaus în timpul stresului *

***Deși datele publicate sunt limitate, pacienții cu aceste constatări probabil nu vor fi expuși unui risc scăzut fie în prezența unui scor cu risc ridicat pe banda de alergare, fie a disfuncției ventriculare stângi în repaus severă (FEVS < 35%).**

Adaptat după Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al; ACC/AHA 2002 Ghid actualizat pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor din 1999 pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă). Disponibil la: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf .



13

Prognostic Risk Stratification After Acute Coronary Syndromes: The Role of Noninvasive Testing

Ecocardiografia de efort. Ecocardiografia poate fi utilizată pentru a evalua funcția ventriculului drept și stâng și viabilitatea miocardianului. [92-95] Acest subiect este analizat în profunzime în altă parte (vezi Capitolul 14). După un IM, mulți pacienți vor avea o anomalie de mișcare a peretelui de repaus. Mișcarea hipocinetică, acinetică sau diskinetică a peretelui în repaus poate indica necroză sau un miocard uluit sau hibernant. Mișcarea hiperdinamică a peretelui după efort sau dobutamina în zonele non-infarctate oferă dovezi indirecte ale rezervei vasculare coronare adecvate. Detectarea unei noi anomalii de mișcare a peretelui la un loc îndepărtat de locul infarctului anterior sugerează o boală multivasală. Cu cât este mai mare anomalia de mișcare a peretelui, cu atât este mai mare cantitatea de miocard în pericol. Anomalii mai severe de mișcare a peretelui induse de stres (de exemplu, diskineză versus hipokineză moderată) sunt asociate cu un răspuns ischemic miocardic mai sever.

Capacitatea de a stratifica riscul pacienților cu risc scăzut cu suspiciune de NSTE-ACS (diagnostic neconfirmat prin angiografie coronariană) cu ecocardiografie a fost testată într-un studiu pe 433 de pacienți britanici cu ECG nediagnostic, troponină negativă și mai mult de doi factori de risc. [93] În acest studiu, din 2003 până în 2004, pacienții au fost randomizați la un protocol Bruce treadmill ECG sau

ecocardiografie de stres, folosind banda de alergare sau dobutamina ca factor de stres. Ecocardiograma de stres ca

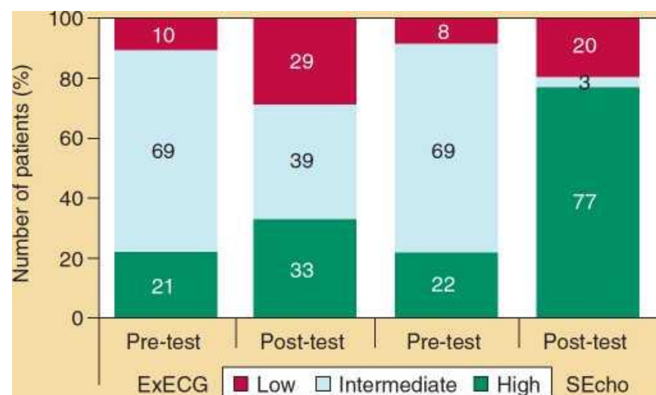


FIGURE 13-8 Patients (%) with a nondiagnostic ECG, negative troponin, and more than two risk factors evaluated for ACS stratified into low-, intermediate-, and high-risk prognostic categories according to the exercise ECG alone or with exercise imaging using echocardiography. The addition of echocardiographic imaging allocates patients into lower and higher risk categories more effectively and reduces the number of intermediate-risk patients. *(From Jeetley P Burden L, Stoykova B, Senior R: Clinical and economic impact of stress echocardiography compared with exercise electrocardiography in patients with suspected acute coronary syndrome but negative troponin: A prospective randomized controlled study Eur Heart J 2007;28:204-211.)*

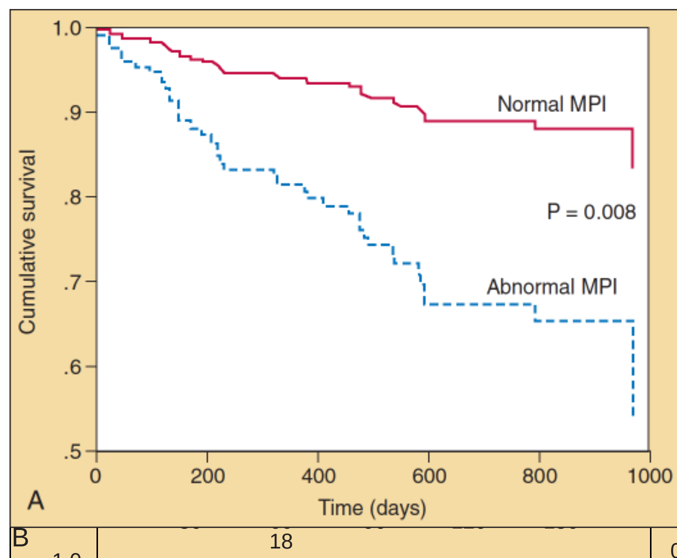


FIGURA 13-9 Curbele de supraviețuire ajustate în funcție de risc pentru supraviețuirea globală **(A)** și supraviețuirea la 6 luni fără evenimente cardiace **(B)** la pacienții cu MPI normale în comparație cu cei cu stres anormal rezultă la pacienții cu SCA-ASSTE cu risc mediu scăzut (scor de risc TIMI < 5) cu niveluri crescute de TnI cardiac. *(Din Dorbala S, Giugliano RP, Logsetty G și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică SPECT la pacienții cu niveluri crescute de troponină I cardiacă și prezentare clinică atipică. J Nucl Cardiol 2007;14:53-58.)*

comparativ cu protocolul electrocardiografic de efort a clasificat semnificativ mai mulți pacienți în categoriile cu risc scăzut (77% vs. 33%) și cu risc ridicat (29% vs. 20%) și a redus numărul de pacienți din categoria cu risc intermediar (3% vs. 39%; Fig. 13-8).

Numărul de puncte finale din acest studiu a fost prea mic pentru a testa prognosticul cu doar 2 decese non-cardiace și 8 infarcte, dar ilustrează faptul că testarea neinvazivă folosind ecocardiografia de stres poate muta în mod clar pacienții cu risc clinic mai scăzut la subgrupuri de pacienți cu risc clinic chiar mai scăzut sau mai mare care nu ar beneficia sau ar putea beneficia de revascularizare coronariană sau de un management medical mai intens.

Imagistica de perfuzie miocardică. Imagistica miocardică de stres per fuziune (MPI) cu taliu-201 (^{201}Tl) sau tehnețiu-99m (^{99m}Tc) sestamibi oferă informații similare cu ecocardiografia în ceea ce privește stratificarea riscului după un SCA. [91] Prin urmare, alegerea modalității imagistice va depinde parțial de caracteristicile pacientului, cost, disponibilitate și experiență locală . La pacienții cu o fereastră acustică slabă sau, în unele cazuri, când distribuția teritoriului ischemic nu poate fi evaluată în mod adecvat prin ecocardiografie, se preferă MPI de stres. În timp ce ecocardiografia de stres oferă dovezi indirecte ale rezervei vasculare coronariene, MPI oferă o abordare mai directă pentru a evalua perfuzia coronariană. Ca și ecocardiografia, MPI poate fi utilizat pentru a evalua viabilitatea miocardică, funcția ventriculară și perfuzia miocardică. [96-100] Valoarea prognostică a MPI după un NSTE-ACS a fost testat de Dorbala și colegii [96] la 156 de pacienți cu NSTE-ACS cu risc mediu scăzut (scor de risc TIMI < 5) și niveluri crescute de troponină cardiacă I (cTnI) care au suferit stres de repaus ^{99m}Tc-sestamibi MPI. Din cei 156 de pacienți, 61% au avut un rezultat anormal al testului. Curbele de supraviețuire ajustate pentru emia dislipidă, nivelul cTnI și revascularizarea coronariană efectuate în decurs de 6 luni au arătat că un MPI anormal și insuficiența renală au fost predictori semnificativi ai morții cardiace sau a infarctului miocardic recurent. În contrast, un MPI normal, observat la 39% dintre pacienții cu cTnI crescut, a fost asociat cu o supraviețuire mai favorabilă fără evenimente (Fig. 13-9).

Erne și colegii [101] a studiat 201 de pacienți elvețieni asimptomatici cu ischemie miocardică silențioasă indusă de efort pe un studiu de ergometrie pe bicicletă în decurs de 3 luni de la prima internare în SCA între 1991 și 1997 în studiul SWISS II la determinați rolul PCI în această setare. Toți subiecții au avut depresie ischemică a segmentului ST indusă de efort, confirmată de imagistica de stres. Pacienții eligibili cu boală cu unul sau două vase au fost apoi randomizați la PCI sau terapie intensivă cu medicamente anti-ischemice. După o urmărire de 10,2 ani, moartea cardiacă a apărut la 3 și 22 de pacienți din grupul PCI și terapie medicamentoasă *(P* = 0,01) și IM recidivant nonfatal la 11 și, respectiv, 40 de pacienți (*P* = 0,002). Beneficiul a devenit evident abia după 2 ani de observație, întărind importanța urmăririi pe termen lung atunci când se testează strategiile de tratament într-un proces de boală cronică, cum ar fi ateroscleroza. Acest studiu ilustrează modul în care testarea neinvazivă poate selecta pacienții cu risc mai mare care pot beneficia de o procedură de revascularizare.

Tehnici avansate de imagistică. Pe lângă tehnicile mai vechi, mai consacrate de imagistică miocardică, au fost aplicate tomografia cu emisie de pozitroni cardiaci (PET), angiografia tomografică computerizată cardiacă (CTA) și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMN) pentru a evalua pacienții după un SCA. [102-114]

Tomografia cu emisie de pozitroni. PET poate fi utilizat pentru a măsura fluxul sanguin coronarian, a evalua viabilitatea miocardică și a estima prognosticul. [113, 114] Nu există studii de urmărire pe termen lung care să utilizeze PET pentru a stratifica riscul unui număr mare de pacienți după un SCA. Fluorodeoxiglucoza (FDG)-PET este o tehnică mai robustă decât ^{99m} Tc-sestamibi sau ^{201} Tl-tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) pentru a determina viabilitatea miocardică.

Tomografie computerizată multislice. MSCT are o corelație ridicată cu angiografia coronariană invazivă în detectarea bolii coronariene și a extinderii. [102-107] Meijboom și asociații [105] au efectuat MSCT utilizând un scaner multidetector cu 64 de secțiuni la 104 pacienți cu NSTE-ACS și au comparat rezultatele cu angiografia coronariană invazivă. MSCT a avut o sensibilitate de 100% și o specificitate de 75% în prezicerea îngustării luminale de 50% sau mai mult. Niciun studiu de urmărire pe termen lung nu a folosit MSCT pentru a stratifica riscul unui număr mare de pacienți după un SCA.

Imagistica prin rezonanță magnetică. Există puține studii care au evaluat RMN în cadrul SCA. [107-112] Tehnologia permite evaluarea anomaliilor de mișcare a peretelui și a funcției ventriculare globale în repaus și în timpul stresului cu efort sau agenți farmacologici, cum ar fi dobutamina sau adenozina. Miocardul viabil poate fi diferențiat de miocardul mort prin hiperintensificare tardivă după gadolin ium. Pentru imagistica de exerciții, se folosește o bicicletă înclinată compatibilă cu RMN. Perfuzia este evaluată prin intensificarea primului pasaj de către gadoliniu în țesutul miocardic în repaus și în timpul stresului. Evaluarea miocardică segmentară poate fi determinată utilizând imagistica cinematografică în repaus, dobutamina în doze mici sau exerciții fizice și la ritmul cardiac de vârf sau la sarcina de muncă de efort. Hundley și colegii de muncă [115] au studiat 279 de pacienți stabili cu ferestre acustice slabe folosind RMN cardiac cu dobutamina. După 20 de luni, în analizele multivariate, pacienții cu ischemie inductibilă sau cu o fracție de ejecție (FE) mai mică de 40% au avut un risc semnificativ crescut de IM, deces cardiac, revascularizare a arterei coronare , UA sau insuficiență cardiacă congestivă care necesită spitalizare . Într-o altă serie de 44 de pacienți cu SCA, RMN cardiac a fost comparat cu troponina T (TnT) la 96 de ore după infarctul acut (STEMI = 23 de pacienți, NSTEMI = 21 de pacienți). [111] Amploarea miocardului infarctat s-a corelat cu măsurătorile maxime ale TnT. Există date similare pentru comparațiile RMN cardiace cu ^{99m} Tc-sestamibi SPECT timpuriu după IM acut (7 ± 2 zile). Într-o serie mică care a evaluat prognosticul, 144 de pacienți cu IM anterior (25% acut) au fost urmăriți timp de 29 de luni după un RMN cardiac cu gadoliniu. [112] Dimensiunea infarctului și ischemia peri-infarctului au fost asociate cu o mortalitate crescută după ajustarea pentru vârstă și FE ventriculară stângă.

Testarea neinvazivă pentru aritmiile cardiace potențial letale

Moartea subită cardiacă după IM acut continuă să fie o problemă clinică semnificativă, mai frecventă la supraviețuitorii cu FE mai mică de 40%, care ar trebui evaluați pentru un defibrilator intracardiac (ICD) atunci când este indicat. [116] Cu toate acestea, episoadele de moarte subită cardiacă apar la supraviețuitorii postinfarct cu funcție ventriculară stângă mai păstrată și tehnici de screening electrocardiografice, cum ar fi studiile de variabilitate a frecvenței cardiace pentru a detecta disfuncția anormală a sistemului nervos autonom , studiile de turbulență a ritmului cardiac pentru a evalua sensibilitatea baroreflexă și alternanții cu undă T de microvolt (TWA) pentru a determina pacienții cu risc mai mare pentru a fi identificați pentru pacienții cu ICD. [117-119] Ikeda și colegii [118] au înrolat 1.041 de supraviețuitori japonezi postinfarct cu o FE > 40% între 1999 și 2004 pentru a evalua valoarea predictivă a potențialelor tardive ventriculare, electrocardiografia ambulatorie și TWA de efort, au efectuat o medie de 48 de zile postinfarct. După o urmărire de 32 de luni, un studiu TWA anormal, potențiale tardive ventriculare și nesusținut

tahicardia ventriculară au fost predictori independenți ai **125** de morți cardiace subite sau de aritmii cardiace care pun viața în pericol. Raportul de risc pentru punctul final a fost de 19,7 pentru TWA, care a avut cea mai mare acuratețe prognostică în comparație cu celelalte teste utilizate pentru a determina potențialul aritmogen.

Exner și asociații [119] a studiat 322 de pacienți în decurs de 1 săptămână de SCA cu o FE mai mică de 50% pentru a examina turbulența ritmului cardiac (HRT) și TWA de microvolt în studiul REFINE. După 8 săptămâni, FE mediană a crescut semnificativ, de la 40% la 47%. Testele în serie au arătat că moartea cardiacă sau stopul cardiac resuscitat pot fi prezise după testul de 10 până la 14 săptămâni, în timp ce testele au fost nesigure mai devreme la 2 până la 4 săptămâni după infarctul miocardic. Riscul relativ de deces cardiac I sau stop cardiac resuscitat a fost de 5,2 ori mai mare în grupul care a avut HRT afectat și exercițiu anormal TWA 13 după o urmărire mediană de 47 de luni. În prezent, deși testele TWA cu microvolti sunt rambursabile în Statele Unite, testul nu este aplicat pe scară largă pentru evaluarea supraviețuitorilor postinfarct. Acest lucru s-ar putea schimba dacă cercetări suplimentare demonstrează că utilizarea acestei tehnologii de stratificare a riscului identifică pacienții cu risc mai mare care ar beneficia de ICD sau terapie farmacologică pentru a reduce decesele aritmice.

REZUMAT

Testarea neinvazivă în timpul externării din spital poate muta în mod clar pacienții cu risc clinic mai scăzut la subseturi de pacienți cu risc clinic chiar mai scăzut sau mai mare care ar putea beneficia de revascularizarea coronariană. Există foarte puține studii care compară direct ecocardiografia de stres cu MPI de stres într-o cohortă considerabilă de pacienți cu SCA stabilizat și chiar mai puține care utilizează modalități avansate de imagistică cardiacă. Nu există studii randomizate majore care testează ipoteza conform căreia testarea neinvazivă de rutină la sau în jurul momentului de descărcare a spitalului are ca rezultat îmbunătățirea supraviețuirii fără evenimente pe termen lung în cohorte de pacienți cu diferite tipuri de SCA care au primit revascularizare invazivă invazivă precoce versus selectivă invazivă . Recomandările clinice din bazele de date și ghidurile disponibile în prezent indică faptul că toți pacienții cu SCA cu risc mai mic decât cel ridicat, tratați cu o abordare selectivă invazivă (conservativă) ar trebui să fie efectuate teste neinvazive de rutină pentru a-i identifica pe cei care ar putea beneficia de angiografia coronariană și revascularizare atunci când este adecvat din punct de vedere clinic (Fig. 13-10). Pacienții cu risc clinic ridicat s-au stratificat într-un grup cu risc mai mare pentru care ar fi indicată angiografia coronariană precoce. La pacienții care au suferit o procedură de revascularizare în timpul procedurii index, trebuie luate în considerare testarea neinvazivă atunci când pacientul nu prezintă un risc clinic scăzut de evenimente cardiace. Datele testelor neinvazive obținute în timpul externării din spital pot fi corelate cu datele angiografice coronariene și ventriculografice recent achiziționate și servesc drept bază pentru testele neinvazive viitoare pentru a determina dacă au avut loc schimbări importante în serie de-a lungul timpului. În plus, testarea neinvazivă oferă date funcționale incrementale care se adaugă la datele anatomice furnizate de o angiografie coronariană bidimensională, deoarece testarea funcțională măsoară sarcina ischemică globală indusă de stres. Îngustarea luminală într-o angiografie bidimensională este doar o estimare aproximativă a extinderii aterosclerozei coronariene și rezultatele anormale marcate ale testelor neinvazive într-o angiogramă altfel neremarcabilă pot duce la modificări ale terapiei care ar putea afecta prognosticul pe termen mai lung. Moartea cardiacă subită din aritmii cardiace neischemice contribuie important la mortalitatea totală după un SCA la pacienții cu miocard infarct și funcție ventriculară stângă relativ conservată. Tehnicile de screening , cum ar fi microvolt TWA, necesită cercetări suplimentare înainte de a fi recomandate ca o procedură de rutină de screening postinfarct.

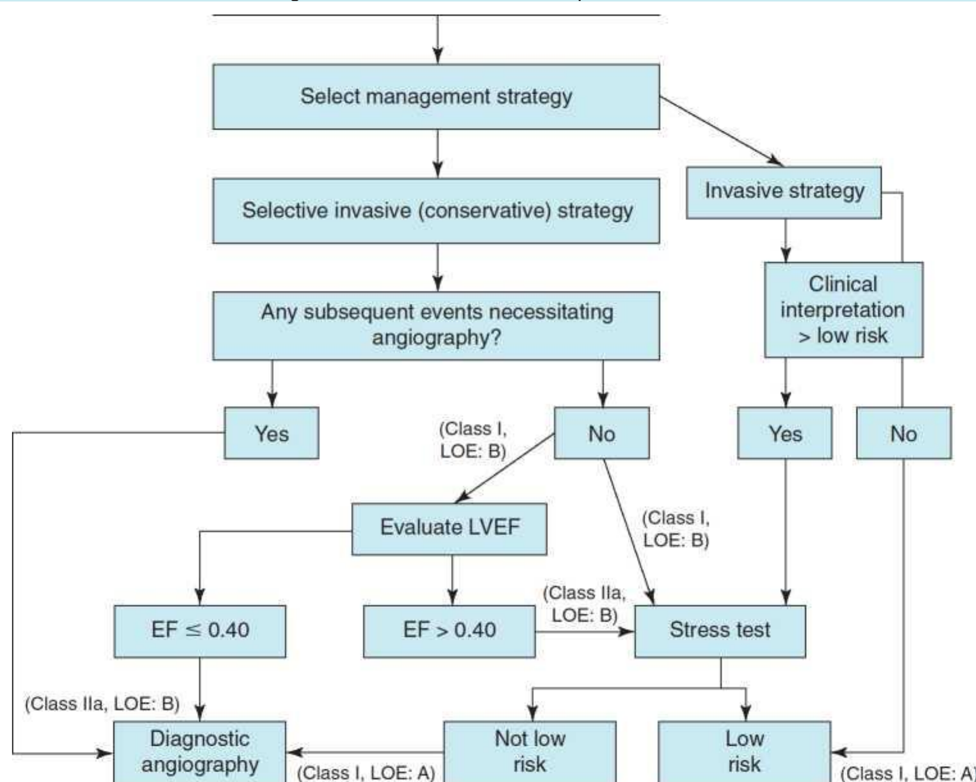


FIGURA 13-10 Algoritmul ACC/AHA 2007 pentru pacienții cu UA-NSTEMI gestionați printr-o strategie invazivă selectivă inițială (conservatoare). Selectarea pacientului trebuie să se bazeze pe caracteristicile clinice, cum ar fi severitatea ischemiei miocardice spontane sau induse, funcția ventriculară și adecvarea pentru o procedură de revascularizare miocardică. LOE, nivelul probelor. *(Din Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile de gestionare a pacienților/non-elevare ST din 2002 pentru infarct miocardic) dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea de Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență J Am Coll Cardiol 2007;50:e.*

REFERINȚE

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru gestionarea pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea ghidurilor de management al pacienților/non-elevate ST din 2002 pentru infarctul miocardic) dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea de Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici Avizat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. J Am Coll Cardiol 2007;50:e1-e157.
2. Hutter AM Jr, Amsterdam EA, Jaffe AS: Grupul de lucru 2: Sindroame coronariene acute: Secțiunea 2B — Evaluarea disconfortului toracic în spital. J Am Coll Cardiol 2000; 35:853-862.
3. Diercks DB, Kirk JD, Amsterdam EZ: Chest pain units: Management of special populations . Cardiol Clin 2005;23:549-557.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Grupul de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru redefinirea infarctului miocardic. Definiția universală a infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 2007;50:2173-2195.
5. McCord J, Jneid H, Hollander JE, et al; Comitetul de îngrijire cardiacă acută a Asociației Americane de Inimă al Consiliului pentru Cardiologie Clinică: Managementul durerii toracice asociate cu cocaină și al infarctului miocardic. O declarație științifică a Comitetului de îngrijire cardiacă acută a Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Cardiologie Clinică. Tiraj 2008;117:1897-1907.
6. Diercks DB, Kirk JD, Turnipseed SD, Amsterdam EA: Evaluarea pacienților cu dureri toracice legate de metamfetamină și cocaină într-o unitate de observare a durerii în piept. Crit Pathw în Cardiol 2007;6:161-164.
7. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V: Utilitatea modificărilor segmentului ST în > 2 derivații pe electrocardiograma camerei de urgență fie în angina pectorală instabilă, fie în infarctul miocardic fără undă Q în prezicerea rezultatului. Am J Cardiol 1991;67: 1368-1373.
8. Lee HS, Cross SJ, Rawles JM și colab: Pacienți cu suspiciune de infarct miocardic care prezintă depresie ST. Lancet 1993;342:1204-1207.
9. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, et al: Stratificarea riscului foarte precoce prin electrocar diogramă în repaus la bărbații cu suspectare de boală coronariană instabilă. J Intern Med 1993;234:293-301.
10. Hyde TA, French JK, Wong CK și colab.: Supraviețuirea la patru ani a pacienților cu sindroame coronare acute fără supradenivelare a segmentului ST și semnificație prognostică a depresiei segmentului ST de 0,5 mm. Am J Cardiol 1999;84:379-385.
11. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH și colab.: Electrocardiograma prezice rezultatul pe un an al pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului auxiliar ECG registru TIMI III. J Am Coll Cardiol 1997;30: 133-140.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000;284:835-842.
13. Kaul P, Fu Y, Chang WC și colab.: Valoarea prognostică a depresiei segmentului ST în sindroamele coronariene acute: Perspective de la PARAGON-A aplicate la GUSTO-IIb. J Am Coll Cardiol 2001;38:64-71.
14. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G și colab.: Depresia ST în ECG la intrare indică leziuni coronariene severe și beneficii mari ale unei strategii de tratament invaziv timpuriu în boala coronariană instabilă. Substudiul FRISC II ECG. Eur Heart J 2002;23: 41-49.
15. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al: Semnificația prognostică a electrocardiogramei de admitere în sindroamele coronariene acute. JAMA 1999;281: 707-713.
16. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictori de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Tiraj 2000;101:2557-2567.
17. Yan RT, Yan AT, Granger C și colab: Utilitatea depresiei cantitative versus calitative a segmentului ST pentru stratificarea riscului de sindroame coronariene acute fără supradenivelare în practica clinică contemporană. Am J Cardiol 2008;101:919-924.

18. Lockwood E, Fu Y, Wong B și colab.: Rezoluția segmentului ST de 24 de ore după fibrinoliză adaugă valoare prognostică la o undă Q? Substudiu electrocardiografic ASSENT-2 . Am Heart J 2003;146:640-645.
19. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al; Investigatorii GUSTO-IIb: Sindroame coronariene acute în studiul GUSTO-IIb. Perspectivele prognostice și impactul ischemiei recurente . Tiraj 1998;98:1860-1868.
20. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al: documentul de consens ACCF/AHA 2007 al expertului clinic privind scorul de calciu în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu durere toracică: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA pentru a actualiza documentul de consens al Comitetului de experți pentru a actualiza Tomografia computerizată). J Am Coll Cardiol 2007;49: 378-402.
21. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, et al: Testarea imediată a efortului pentru a evalua pacienții cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri în piept. J Am Coll Cardiol 2002;40:251-256.
22. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB și colab.: Testarea la efort în unitățile de durere în piept: Raport , implementare și rezultate. Cardiol Clin 2005;23:503-516.
23. Ramakrishna G, Milavetz JJ, Zinsmeister AR, et al: Efectul testării benzii de alergare la exerciții și imagistica de stres asupra triajului pacienților cu dureri în piept: substudiu CHEER. Mayo Clin Proc 2005;80:322-329.
24. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB și colab.: Testarea timpurie a efortului în managementul pacienților cu risc scăzut în centrele de durere toracică. Prog Cardiovasc Dis 2004;46:438-452.
25. Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, et al: Siguranța și utilitatea testării de efort în centrele de durere toracică din camera de urgență. O recomandare din partea Comitetului pentru exerciții fizice, reabilitare și prevenire, Consiliul pentru cardiologie clinică, Asociația Americană a Inimii . Circulation 2000;102:1463-1467.
26. Weston P, Alexander JH, Patel MR și colab.: Examinarea ecocardiografică manuală a pacienților cu simptome de sindroame coronariene acute în departamentul de urgență: rezultatul de 30 de zile asociat cu mișcarea normală a peretelui ventricular stâng. Am Heart J 2004;148:1096-1101.
27. Bosch X, Theroux P: Fracția de ejecție a ventriculului stâng pentru a prezice mortalitatea precoce la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Am Heart J 2005;150:215-220.
28. Gallagher MJ, Ross MA, Raff GL și colab: Precizia diagnosticului a angiografiei coronariene cu tomografie computerizată cu 64 de feluri în comparație cu imagistica nucleară de stres la pacienții cu dureri toracice cu risc scăzut de la departamentul de urgență. Ann Emerg Med 2007;49: 125-136.
29. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF și colab.: Utilizarea tomografiei computerizate cu fascicul de electroni în evaluarea pacienților cu dureri toracice din departamentul de urgență. Ann Emerg Med 1999;33:15-21.
30. McLaughlin VV, Balogh T, Rich S: Utilitatea tomografiei computerizate cu fascicul de electroni pentru a stratifica pacienții care se prezintă la camera de urgență cu dureri în piept. Am J Cardiol 1999;84:327-328.
31. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E și colab.: Screening-ul pacienților cu durere toracică în departamentul de urgență folosind tomografie cu fascicul de electroni: un studiu de urmărire. J Am Coll Cardiol 2001;38:105-110.
32. Schenker MP, Dorbala S, Hong ECT și colab.: Interrelația dintre calcificarea coronariană, ischemia miocardică și rezultatele la pacienții cu probabilitate intermediară de boală a arterei coronare. Un studiu combinat de tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată . Tiraj 2008;117:1693-1700.
33. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW și colab.: Un studiu controlat randomizat de tomografie computerizată coronariană multislice pentru evaluarea durerii toracice acute. J Am Coll Cardiol 2007;49:863-871.
34. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA: Precizia diagnostică a angiografiei coronariene neinvazive folosind tomografia computerizată în spirală cu 64 de secțiuni. J Am Coll Cardiol 2005;46:552-557.
35. White CS, Kuo D, Kelemen M, et al: Evaluarea durerii toracice în departamentul de urgență : Poate MDCT să ofere o evaluare cuprinzătoare? Am J Roentgenol 2005;185: 533-540.
36. Hoffmann U, Pena AJ, Moselewski F și colab: MDCT în triajul precoce al pacienților cu durere toracică acută. Am J Roentgenol 2006;187:1240-1247.
37. Hoffman U, Nagurney JT, Moselewski F și colab: Tomografia computerizată cu multidetector coronarian în evaluarea pacienților cu durere toracică acută. Tiraj 2006;114:2251-2260.
38. Sato Y, Matsumoto N, Ichikawa M, et al. Eficacitatea tomografiei computerizate multislice pentru depistarea sindromului coronarian acut în departamentul de urgență. Circ J 2005;69:1047-1051.
39. Președintele BR: Testarea la stres la exercițiu. În Libby P, Zipes D, Bonow R, Braunwald E (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, ed. a 8-a. Philadelphia, WB Saunders, 2007, pp 195-226.
40. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ și colab.: Predicția riscului de deces și infarct miocardic în cele șase luni după prezentarea cu sindrom coronarian acut: studiu observațional multinațional prospectiv (GRACE). BMJ 2006;333:1091-1094.
41. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, și colab: Valoarea prognostică a creșterii tranzitorii și susținute a creatininei în spital pe rezultatele pacienților internați cu sindrom coronarian acut. Am J Cardiol 2007;99:939-942.
42. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al; Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică; Societatea de Cardiologie Geriatrică: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, partea I: Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. O declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American Heart Association on Clinical Cardiology: În colaborare cu Society of Geriatric Cardiology. Tiraj 2007;115:2549-2569.
43. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW și colab.: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, partea II: infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. O declarație științifică pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American Heart Association on Clinical Cardiol ogy. Tiraj 2007;115:2570-2589.
44. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al: Evoluția în îngrijirea cardiovasculară a vârstnicilor **127** de pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. J Am Coll Cardiol 2005;46:1479-1487.
45. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al; Anchetatori GRACE: Sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST la pacienții cu disfuncție renală: Beneficiul heparinei cu greutate moleculară mică în monoterapie sau cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa asupra rezultatelor. Registrul global al evenimentelor coronariene acute. Eur Heart J 2005;26: 2285-2293.
46. Devlin G, Anderson FA, Heald S, et al; Anchetatorii GRACE: Managementul și rezultatele pacienților cu risc scăzut care se prezintă cu sindroame coronariene acute într-un registru observațional multinațional. Heart 2005;91:1394-1399.
47. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; Anchetatorii GRACE. Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut. Estimarea riscului de deces la 6 luni după externare într-un registru internațional. JAMA 2004;291: I 2727-2733.
48. Fox KAA, Anderson FA, Dabbous OH, et al; Anchetatorii GRACE: Intervenție în I sindroame coronariene acute: Pacienții sunt supuși intervenției pe baza caracteristicilor lor de risc? Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Heart 2007;93:177-182.
1

3
49. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B și colab: scor FRISC pentru selecția pacienților pentru o strategie de tratament invaziv timpuriu în boala coronariană instabilă. Heart 2005; 91:1047-1052.
50. Goncalves PDA, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R: Scoruri de risc TIMI, PURSUIT și GRACE: valoare prognostică susținută și interacțiune cu revascularizarea în NSTEACS. Eur Heart J 2005;26:865-872.
51. Stiles MK, Dabbous OH, Foxx KAA; Anchetatorii GRACE: Evenimente de sângerare cu terapie antitrombotică la pacienții cu angină instabilă sau infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST; perspective dintr-un mare registru de practică clinică (GRACE). Circulația 2008;17:5-8.
52. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, et al; Anchetatorii GRACE: Impactul bolii arteriale periferice anterioare și al accidentului vascular cerebral asupra rezultatelor sindroamelor coronariene acute și efectele terapiilor bazate pe dovezi (din Registrul global al evenimentelor coronariene acute). Am J Cardiol 2007;100:1-6.
53. Oliveira GBF, Avezuma A, Anderson FA, et al; Anchetatorii GRACE: Utilizarea terapiilor dovedite în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST în conformitate cu stratificarea riscului bazată pe dovezi. Am Heart J 2007;153:493-499.
54. Roe MT, Peterson ED, Newby K și colab.: Influența stării de risc asupra respectării ghidurilor pentru pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Am Heart J 2006;151:1205-1213.
55. Roe MT, Halabi AR, Mehta RJ și colab.: Factori tradiționali de risc cardiovascular și mortalitate documentați în infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST. Am Heart J 2007;153:507-514.
56. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al: Caracteristici, management și rezultate ale a 5557 de pacienți cu vârsta > 90 de ani cu sindroame coronariene acute. Rezultatele Inițiativei CRUSADE. J Am Coll Cardiol 2007;49:1790-1797.
57. Wang TY, Chen AY, Roe MT și colab.: Comparație a caracteristicilor inițiale, a modelelor de tratament și a rezultatelor în spital ale americanilor albi asiatici versus non-asiatici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST din cadrul CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am J Cardiol 2007;100:391-396.
58. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, și colab.: Scorul de risc TIMI pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: un scor clinic convenabil, la pat, pentru evaluarea riscului la prezentare: Un nPA intravenos pentru tratamentul infracției miocardice precoce II substudiu. Tiraj 2000;102:2031-2037.
59. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM și colab.: O abordare clinică integrată pentru a prezice beneficiul tirofibanului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST. Aplicarea scorului de risc TIMI pentru UA/NSTEMI în PRISM-PLUS. Eur Heart J 2002;23:223-229.
60. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST. JAMA 2000;284:835-842.
61. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al; Investigatorii PURSUIT: Predictorii de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Tiraj 2000; 101:2557-2567.
62. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, et al; Registrul global al investigatorilor de evenimente coronariene acute. Predictorii mortalității spitalicești în registrul global al evenimentelor coronariene acute. Arch Intern Med 2003;163:2345-2353.
63. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ și colab: Scoruri pentru stratificarea riscului de infarct post-miocardic în comunitate. Tiraj 2002;106:2309-2314.
64. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al; Investigatorii FRISC II: Rezultatul la 1 an după o strategie invazivă în comparație cu o strategie non-invazivă în boala coronariană instabilă: studiul randomizat invaziv FRISC II. Lancet 2000;356:9-16.
65. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L și The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigatori : rezultate pe 5 ani în studiul randomizat FRISC-II al unei strategii invazive versus o strategie non-invazivă într-un studiu de urmărire a sindromului coronarian non-acut. Lancet 2006;368:998-1004.
66. Thygesen K, Alpert JS, White HD și colab.: Grupul de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru redefinirea infarctului miocardic. Definiția universală a infarctului miocardic . J Am Coll Cardiol 2007;50:2173-2195.
67. Theroux P, Waters DD, Halphen C și colab: Valoarea prognostică a testării de efort imediat după infarctul miocardic. N Engl J Med 1979;301:341-345.
68. Wilcox I, Freedman SB, Allman FC și colab.: Semnificația prognostică a unui test de efort înainte de descărcare în stratificarea riscului după angina pectorală instabilă. J Am Coll Cardiol 1991;18:677-683.
69. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, et al; Grupul de studiu RISC: Stratificarea riscului prin testarea precoce a efortului după un episod de boală coronariană instabilă. Int J Cardiol 1993;39:131-142.

70. Lindahl B, Andrent B, Ohlsson J, și colab.: Stratificarea riscului în boala coronariană instabilă: Valoarea aditivă a determinărilor troponinei T și a testelor de efort înainte de descărcare. Eur Heart J 1997;18:762-770.
71. Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholmt A, et al: Boala coronariană instabilă la femeile în post-menopauză: identificarea pacienților cu boală coronariană semnificativă prin parametrii clinici de bază și testul de efort. Eur Heart J 1998;19:899-907.
72. infarctul miocardic fără undă Q. Rezultatele studiului TIMI IIIB. Circulation 1994;89:1545-1556.
73. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH și colab: Rezultatele unui an ale studiului clinic IIIB Trombolysis in Myocardial Infarct (TIMI). J Am Coll Cardiol 1995;26: 1643-1650.
74. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al; Anchetatorii studiului privind Strategiile de infarct non-Q-Wave de la Veterans Affairs în spital (VANQWISH): Rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut non-Q-wave repartizați aleatoriu unui invaziv în comparație cu o strategie de management conservatoare. N Engl J Med 1998;338: 1785-1792.
75. Ferry DR, O'Rourke RA, Blaustein AS, et al: Design și caracteristicile de bază ale Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarct Strategies In-Hospital (VANQWISH) Trial. J Am Coll Cardiol 1998;31:312-320.
76. Fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană (FRISC II) Investigatori: Heparină cu masă moleculară scăzută pe termen lung în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. Lancet 1999;354: 701-707.
77. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al; TACTICI-Tromboliza în infarctul miocardic 18 Investigatori: Comparația strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. New Engl J Med 2001;344:1879-1887.
78. Spacek R, Widimsky P, Straka Z și colab.: Valoarea angiografiei/angioplastiei în prima zi în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST în evoluție: un studiu randomizat multicentric deschis. Studiul VINO. Eur Heart J 2002;22:230-238.
79. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al; Tratamentul invaziv versus conservator în sindroamele coronariene instabile (ICTUS) Investigatorii: managementul invaziv timpuriu versus tratamentul selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2005;353: 1095-1104.
80. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, et al; Tratamentul invaziv versus conservator în sindroamele coronariene instabile (ICTUS) Investigatorii: Rezultatul pe termen lung după o strategie de tratament invaziv versus selectiv invaziv timpuriu la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a ST și cu troponina T cardiacă crescută (procesul ICTUS): un studiu de urmărire. Lancet 2007;369:827-835.
81. Ekstrand K, Bostrom A, Lilja B și colab: Test de efort precoce submaximal în comparație cu constatările clinice pentru evaluarea prognosticului pe termen scurt și lung după primul infarct miocardic. Eur Heart J 1997;18:822-834.
82. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al; Grupul de studiu DANAMI: studiu danez multicentric randomizat al tratamentului conservator invaziv la pacienții cu ischemie inductibilă după tromboliza în infarctul miocardic acut (DANAMI). Circulation 1997;96:748-755.
83. Al-Khalili F, Janszky I, Andersson A, și colab: Activitatea fizică și performanța exercițiului prevăd un prognostic pe termen lung la femeile de vârstă mijlocie care supraviețuiesc sindromului coronarian acut . J Intern Med 2007;261:178-187.
84. Fox KAA, Gabriel P, Eagle KA; Anchetatorii GRACE: Scăderea ratelor de deces și insuficiență cardiacă în sindroamele coronariene acute, 1999-2006. JAMA 2007;297:1892-1900.
85. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al; Investigatorii PAMI-II: Siguranța și rentabilitatea externării precoce după angioplastia primară la pacienții cu risc scăzut cu infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1998;31:967-972.
86. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al; Investigatorii DANAMI-2: O comparație a angioplastiei coronariene cu terapia fibrinolitică în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2003;349:733-742.
87. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al: Practica clinică reală a testării de efort la pacienți consecutivi după infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Rezultatele registrului de sindroame coronariene acute. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:457-463.
88. Tabet JY, Meurin P, Driss AB și colab: Determinarea ritmului cardiac de antrenament la efort la pacienții cu p -blocante după infarct miocardic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:538-543.
89. Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al; Grupul de studiu RISC: Valoarea predictivă a ischemiei silențioase la un test de efort înainte de externare după un episod de boală coronariană instabilă. Am Heart J 1992;123:324-331.
90. Valeur N, Clemmensen P, Grande P, Saunamaki K; Investigatorii DANAMI-2: Evaluare prognostică prin scorurile testelor de efort clinic la pacienții tratați cu intervenție coronariană percutanată primară sau fibrinoliză pentru infarctul miocardic acut (un studiu danez privind infarctul miocardic acut-2 Sub-Studiu). Am J Cardiol 2007;100:1074-1080.
91. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, et al: Ghidurile ACC/AHA/ASNC pentru utilizarea clinică a imagisticii cu radionuclizi cardiaci: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul ACC/AHA/ASNC de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru utilizarea clinică a radionuclidelor). J Am Coll Cardiol 2003;42:1318-1333.
92. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al: ACC/AHA/ASE 2003 actualizare ghid pentru aplicarea clinică a ecocardiografiei: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 2003;42:954-970.
93. Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R: Impactul clinic și economic al ecocardiografiei de stres în comparație cu electrocardiografia de efort la pacienții cu sindrom coronarian acut suspectat, dar troponină negativă: un studiu prospectiv randomizat controlat. Eur Heart J 2007;28:204-211.
94. Bangalore S, Yao SS, Puthumana J, Chaudhry FA: Valoarea prognostică incrementală a ecocardiografiei de stres peste variabilele electrocardiografice clinice și de stres la pacienții cu infarct miocardic anterior: „Timpul de garanție" al unei ecocardiograme normale de stres . Ecocardiografie 2006;23:455-464.
95. Peteiro J, Monserrat L, Vasquez E și colab.: Comparația ecocardiografiei de efort cu testarea electrocardiografică de efort adăugată la ecocardiografia în repaus pentru stratificarea riscului după infarct miocardic acut necomplicat. Am J Cardiol 2003;92: 373-376.
96. Dorbala S, Giugliano RP, Logsetty G și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică SPECT la pacienții cu niveluri crescute de troponină I cardiacă și prezentare clinică atipică. J Nucl Cardiol 2007;14:53-58.
97. Figueras J, Cortadellas J, Missorici M, și colab.: Testul de dobutamina în doză mică de predescărcare și predicția funcției ventriculare stângi la 1 an la pacienții cu primul infarct miocardic anterior. Clin Cardiol 2006;29:451-456.
98. Jaffe R, Halon DA, Haim SB și colab: Reevaluarea strategiei invazive de rutină versus testarea neinvazivă în urma infarctului miocardic necomplicat cu supradenivelarea ST. Cardiologie 2006;105:240-245.
99. Schinkel AFL, Elhendy A, Bax JJ și colab.: Implicațiile prognostice ale unui studiu de perfuzie miocardică cu tehnețiu-99m-tetrofosmină de stres normal la pacienții cu infarct miocardic vindecat și/sau revascularizare coronariană anterioară. Am J Cardiol 2006; 97:1-6.
100. Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, et al: Utilitatea scintigrafiei miocardice de efort în boala coronariană multivasală după revascularizare incompletă cu stenting coronarian. Am J Cardiol 2006;97:207-215.
101. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D și colab.: Efectele intervențiilor coronariene percutanate în ischemia silentioasă după infarctul miocardic. Studiul controlat randomizat SWISS II . JAMA 2007;297:1985-1991.
102. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T și colab.: Utilitatea angiografiei tomografice computerizate cardiace cu 64 de diapozitive pentru diagnosticarea sindroamelor coronariene acute și prezicerea rezultatelor clinice la pacienții din departamentul de urgență cu dureri toracice de origine incertă. Tiraj 2007;115:1762-1768.
103. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T și colab.: Impactul angiografiei tomografice computerizate cardiace cu 64 de feluri asupra procesului decizional clinic la pacienții din departamentul de urgență cu dureri toracice de posibilă origine ischemică miocardică. Am J Cardiol 2007;100: 1522-1526.
104. Coles DR, Wilde P, Oberhoff M și colab.: Angiografia coronariană cu tomografie computerizată multislice la pacienții internați cu un sindrom coronarian acut suspectat. Int J Cardiol Imaging 2007;23:603-614.
105. Meijboom WB, Mollet NR, Mieghem CAV, et al: 64-slice CT coronarian angiography in patients with non-ST elevation acute coronarian syndrome. Heart 2007;93:1386-1392.
106. Gallagher MJ, Raff GL: Utilizarea CT multislice pentru evaluarea pacienților din camera de urgență cu dureri toracice: așa-numita „eliminare triplă". Catheter Cardiovasc Interv 2008;71:92-99.
107. Hamon M, Biondi-Zoccai GGL, Malagutti P și colab.: Performanța diagnostică a tomografiei computerizate spiralate multislice a arterelor coronare în comparație cu angiografia coronariană invazivă convențională. O meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2006;48:1896- 1910.
108. Abdel-Aty H, Schulz-Menger J: Imagistica ponderată T2 prin rezonanță magnetică cardiovasculară a edemului miocardic în infarctul miocardic acut. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2007;2:63-68.
109. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al: Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med 2000;343: 1445-1453.
110. Ibrahim T, Nekolla SG, Hornke M și colab.: Măsurarea cantitativă a dimensiunii infarctului prin imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast precoce după infarctul miocardic acut . J Am Coll Cardiol 2005;45:544-552.
111. Steen H, Giannitsis E, Futterer S și colab.: Troponina T cardiacă la 96 de ore după infarctul miocardic acut se corelează cu dimensiunea infarctului și funcția cardiacă. J Am Coll Cardiol 2006;48:2192-2194.
112. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA și colab.: Caracterizarea zonei peri-infarct prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă îmbunătățită cu contrast este un predictor de putere al mortalității post-infarct miocardic. Tiraj 2006;114:32-39.
113. Klein LJ, van Campen LMC, Sieswerda GT și colab.: Ecocardiografia cu glucoză-insulină-potasiu - detectează îmbunătățirea funcției miocardice segmentare și țesutul viabil la scurt timp după infarctul miocardic acut. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:763-771.
114. Stewart RE, Miller DD, Bowers TR, et al: PET perfuzie și funcție vasodilatatoare după angioplastie pentru infarctul miocardic acut. J Nucl Med 1997;38:770-777.
115. Hundley GW, Morgan TM, Neagle CM și colab.: determinarea imagistică prin rezonanță magnetică a prognosticului cardiac. Tiraj 2002;106:2328-2333.
116. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 ghiduri pentru managementul - pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Task Force al Asociației Americane a Inimii și al Comitetului Societății Europene de Cardiologie pentru Ghid de practică (Comitetul de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace). J Am Coll Cardiol 2006;48:e247-e346.
117. Kasahara Y, Izawa K, Omiya K, et al: Influența disfuncției nervoase autonome care caracterizează efectul diabetului zaharat asupra răspunsului la frecvența cardiacă și a capacității de efort la pacienții aflați în reabilitare cardiacă pentru infarct miocardic acut. Circ J 2006;70:1017-1025.
118. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K și colab.: Valoarea predictivă a alternanților de unde T de microvolt pentru moartea subită cardiacă la pacienții cu funcție cardiacă conservată după infarct miocar acut. J Am Coll Cardiol 2006;48:2268-2274.
119. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al; Investigatorii REFINE: Evaluarea riscului neinvaziv la începutul unui infarct miocardic. J Am Coll Cardiol 2007;50:2275- 2284.

13

CHAPTER 14

Echocardiography in Acute Coronary Syndromes

Ariel Diaz, Anique Ducharme, and Jean-Claude Tardif

Având în vedere prevalența ridicată a bolii coronariene (CAD), evaluarea pacienților cu boală cardiacă ischemică suspectată sau documentată este una dintre cele mai frecvente indicații pentru ecocardiografie. Anamneza și examinarea fizică la un pacient suspectat de CAD rămân esențiale în procesul de diagnosticare. Ecocardiografia , ca modalitate rapidă, neinvazivă, ambulatorie și ieftină, are totuși un rol unic în diagnosticarea CAD, evaluarea extinderii și severității bolii și furnizarea de informații prognostice importante care pot afecta decisiv abordarea terapeutică. Evaluarea ecocardiografică se concentrează pe - rezultatul funcțional al CAD, pe funcția globală și segmentară a peretelui și pe complicațiile - infarctului miocardic (IM). Acest capitol se concentrează pe utilizarea ecocardiografiei pentru diagnosticul și managementul sindromului coronarian acut (SCA) suspectat sau dovedit.

SECVENȚA EVENIMENTELOR ÎN ISCHEMIA MIOCARDICA

Ischemia rezultă dintr-un raport anormal dintre aprovizionarea și cererea de oxigen. Fluxul sanguin este de obicei adecvat pentru nevoile miocardice de oxigen în repaus, cu excepția cazului în care există o îngustare critică a arterei coronare (> 90% diametru stenoză). Dezechilibrul apare în prezența unei stenoze semnificative fiziologic atunci când cererea de oxigen este crescută, ca în cazul efortului, stresului mental sau intervențiilor farmacologice, sau când perfuzia miocardică este redusă prin ocluzie coronariană subtotală sau totală secundară aterotrombozei. [1] Primele anomalii care au loc (fig. 14-1) când fluxul sanguin coronarian este insuficient pentru a satisface cererea miocardică sunt modificările biochimice celulare, urmate de un defect de perfuzie, disfuncția diastolică (caracterizată prin anomalii de relaxare sau complianță ventriculară) și, la scurt timp, afectarea îngroșării peretelui sistolic și regional. Modificările electrocardiogramei ischemice (ECG) și simptomele clinice ale anginei (dacă apar) sunt manifestări tardive ale ischemiei. [2] Având în vedere această secvență de evenimente, ecocardiografia - reprezintă un instrument unic și sensibil pentru detectarea precoce a ischemiei miocardice, în - special prin capacitatea sa de a identifica anomaliile regionale ale mișcării peretelui.

EVALUAREA FUNCȚIEI SISTOLICE ÎN SINDROMELE CORONARIE ACUTE

Evaluarea calitativă și semicantitativă a regională și globală Funcția sistolică

Funcția ventriculară globală și regională poate fi evaluată prin ecocardiografie. Funcția sistolică globală poate fi clasificată calitativ ca normală sau ușor, moderată sau sever redusă, dar această informație este considerată incompletă de majoritatea clinicienilor. În cazul contracției ventriculare, un punct țintă ales de-a lungul suprafeței endocardice se deplasează spre interior, spre centrul ventriculului (excursie endocardică); aria cavității scade (contracția zonei), iar distanța dintre interfețele endocardică și epicardică crește (îngroșarea peretelui). La câteva secunde după ocluzia coronariană, în zona furnizată de artera obstrucționată devine evidentă o scădere a amplitudinii excursiei endocardice și îngroșarea peretelui. [3] Anomalia este definită ca hipokineză atunci când contracția este în mod normal direcționată, dar redusă în amploare , akineză când este absentă sau dischineză când există bombare sistolice.

Evaluarea semicantitativă a contracției ventriculare stângi regionale este furnizată de indicele de scor al mișcării peretelui (WMSI). Ventriculul stâng este împărțit în 16 sau 17 segmente (pentru studiile de perfuzie) (Fig. 14-2), după cum sugerează Societatea Americană de Ecocardiografie. [4] Fiecărui segment i se atribuie un scor în funcție de contractilitatea acestuia, după cum urmează: normal sau hiperkineză = 1, hipocineză = 2, akineză (îngroșare neglijabilă) = 3, diskinezia (miscare sistolică paradoxală) = 4, și anevrismatică (deformație diastolică) = 5. Nu există un scor specific pentru hiperkineza compensatorie. WMSI este egal cu suma scorurilor regionale împărțită la numărul de segmente evaluabile și poate varia

Dureri în piept

Anomalii segmentare ale peretelui sistolic

ECG changes

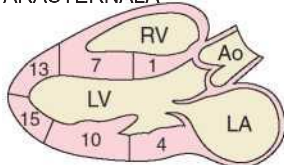
Anomalii ale funcției diastolice

Modificări biochimice celulare

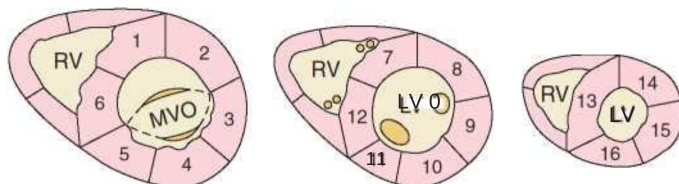
Perfusion defect

FIGURA 14-1 Secvența evenimentelor din timpul ischemiei miocardice. ECG, electrocardiogramă.

VEDERE AXA LUNGĂ PARASTERNALĂ



VIZIUNI PARASTERNALE SCURT



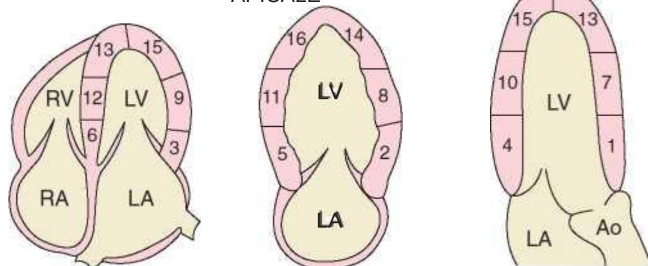
B

Bazal

la mijloc

Apical

VEDERI APICALE



Apical cu 4 camere

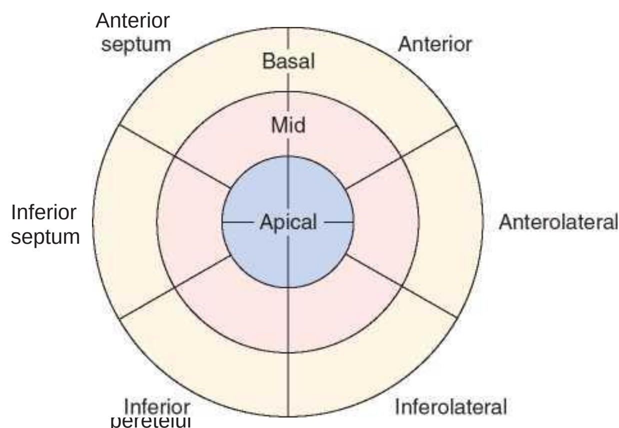
Apical cu 2 camere

Apical long-axis

FIGURA 14-2 Schema celor 16 segmente ale ventriculului stâng, așa cum este descrisă de Societatea Americană de Ecocardiografie. **A** , Vedere parasternală pe axa lungă. **B,** Vederi parasternale pe axa scurtă. **C,** Vederi apicale. Numerele din diagramă corespund următoarelor segmente: 1, anteroseptul bazal; 2, peretele anterior bazal; 3, peretele anterolateral bazal; 4, peretele inferolateral bazal; 5, peretele inferior bazal; 6, sept inferior bazal; 7, sept medianterior; 8, perete medianterior; 9, peretele medianterolateral; 10, perete midinferolateral; 11, perete mi-inferior; 12, sept mi-inferior; 13, apex septal; 14, apex anterior; 15, apex lateral; 16, apex inferior. Ao, aorta; LA, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; MVO, orificiul valvei mitrale; RA, atriul drept; ventriculul drept RV.

INDICE SCORUL MIȘCĂRII PERETELOR

Bull's eye target diagram of the 16 LV segments



peretelui

1. Normal/hiperkinezie
2. Hipokinezia
3. Achinezia
4. Dischinezie

B

$$\text{WMSI} = \frac{\text{Suma scorurilor mișcării peretelui}}{\text{Numărul de segmente evaluate}}$$

FIGURA 14-3 **A,** Cele 16 segmente ale ventriculului stâng prezentate ca ochi de taur. **B,** Scorul de mișcare a peretelui, care atribuie un număr în funcție de funcția contractilă a fiecărui segment. **C,** Indicele scorului de mișcare a peretelui (WMSI) se obține prin împărțirea sumei scorurilor segmentelor evaluabile la numărul de segmente evaluate.

între 1 (pentru contracția ventriculară normală) și 3,9 (pentru disfuncția sistolică severă; Fig. 14-3). Un WMSI de 1,7 sugerează de obicei o disfuncție care implică mai mult de 20% din ventriculul stâng după infarct miocardic acut (IMA). [5] Valoarea prognostică a WMSI ventricularului stâng (LV) a fost demonstrată în studii clinice. Într-un grup de pacienți internați cu IAM, pacienții cu indici favorabili (cea mai bună chintilă) au avut o incidență a decesului cardiovascular de 8% la 1 an, în timp ce pacienții cu cea mai proastă chintilă au avut o mortalitate de 51% la 1 an. [6] Creșterea raportului de șanse pentru complicațiile în spital (de exemplu, deces, aritmii, insuficiență cardiacă) a fost de 1,20 pentru fiecare creștere cu 0,2 unități a WMSI (interval de încredere [IC] 95%, 1,10 la 1,27; $P < 0{,}001$). [6] Rezultate similare au fost publicate de Kan și colegii cu o rată a mortalității semnificativ mai mare în grupul cu cel mai mare scor anormal în comparație cu pacienții cu cele favorabile (61% față de 3%). [7] În plus, un alt studiu la pacienții post-IM a arătat o corelație bună între WMSI ecocardiografică și fracția de ejecție a ventriculului stâng măsurată prin ventriculografie cu radionuclizi. [8]

Deoarece CAD provoacă disfuncție segmentară, care poate fi însoțită de hiperkinezia compensatorie a segmentelor neischemice, evaluarea regională a funcției sistolice este mai sensibilă pentru detectarea ischemiei decât abordările globale. Cu toate acestea, determinarea fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) face parte dintr-o examinare standard. Corelația dintre estimarea ecocardiografică vizuală și determinarea radionuclizilor este bună, mai ales la pacienții cu fracțiune de ejecție afectată. [9] Cu toate acestea, metoda globului ocular necesită experiență, iar clinicienii ar trebui să valideze

FIGURE 14-4 Doppler Tei index ([a - b]/b). Interval between end and onset of the atrioventricular (AV) inflow. Ejection time. Isovolumetric relaxation time (IRT) is the interval between the end of ventricular ejection and onset of AV inflow. Isovolumetric contraction time (ICT) is obtained by subtracting IRT from (a - b). AV, auriculo-ventricular; PEP, pulmonary ejection period.

performanţa proprie cu metode cantitative. Toate abordările ecocardiografice pentru evaluarea funcției ventriculare regionale și globale trebuie să ia în considerare, de asemenea, calitatea definiției graniței endocardice, modelele de contracție asincrone observate cu stimulatoare cardiace sau defecte de conducere, mișcarea septală postoperatorie anormală și heterogenitatea funcției ventriculare normale.

Tei [10] a descris un indice derivat Doppler care combină intervalele de timp sistolice și diastolice numit indice de performanță miocardică (MPI) sau indice Tei. Acest indice este definit ca suma dintre timpul de contracție izovolumic și de relaxare împărțit la timpul de ejecție (Fig. 14-4). Într-o analiză multivariată, Poulsen și asociații [11] au descoperit că un MPI de 0,60 la pacienții post-IMA a fost un predictor independent al insuficienței cardiace sau al morții cardiace. Descoperiri similare și valori limită ale MPI au fost raportate la pacienții cu IAM de către alții. [12]

Mișcarea inelului mitral în modul M către apex poate fi, de asemenea, utilizată ca măsură indirectă a funcției sistolice ventriculare stângi. Se măsoară de obicei în vedere apicală cu patru camere, unde mișcarea inelului mitral este paralelă cu fasciculul de ultrasunete și este în mod normal de 12 ± 2 mm. S-a raportat că o mișcare mai mică de 8 mm are o sensibilitate de 98% și o specificitate de 82% pentru identificarea unei fracțiuni de ejecție mai mică de 50%. [13] Pai și colegii de muncă au examinat excursia sistolică inelară mitrală la 57 de pacienți cu o gamă largă de FEVS (13% până la 84%) și au găsit o relație bună ($r = 0,95$; $P < 0,001$) cu fracția de ejecție măsurată printr-o abordare cu radionuclizi. [14] Această metodă este rar utilizată în prezent, dar poate fi utilă la pacienții cu ecogenitate slabă. O versiune modernă a acestei metode se bazează pe imagistica tisulară Doppler (DTI) a inelului mitral și este discutată mai târziu în acest capitol.

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice globale a ventriculului stâng

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice globale a ventriculului stâng se bazează pe trasarea graniței endocardice, cu sau fără trasarea graniței epicardice, la diastolă și sistolă finală într-una sau, de preferință, mai multe vederi. [15-18] Evaluarea se bazează pe analiza mișcării peretelui (excursie endocardică) sau a îngroșării peretelui (separarea interfeței). Evaluarea îngroșării peretelui regional nu este influențată de translația sau rotația cardiacă, spre deosebire de mișcarea peretelui, dar necesită o definire excelentă a granițelor endocardice și epicardice, ceea ce constituie limitarea sa majoră.

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice globale necesită determinarea dimensiunilor cavității VS. Estimările de volum se bazează pe ipoteze geometrice despre forma ventriculară, care variază de la un simplu elipsoid până la o formă hemicilindică, hemielipsoidală complexă. Descrierile fiecărei forme geometrice și formula și cerințele corespunzătoare nu fac obiectul acestui capitol. Recomandările Societății Americane de Ecocardiografie (ASE) pentru cuantificarea camerei favorizează metoda biplană a lui Simpson modificată pentru volumele VS și fracția de ejecție. [19] Metoda Simpson biplan implică trasarea granițelor endocardice în vederile apicale cu patru și două camere, la sistolă și la sfârșit de diastolă. Determinarea volumului final diastolic (EDV) și a volumului telesistolic (ESV) permite calcularea volumului stroke (EDV - ESV = SV), a debitului cardiac (SV x frecvența cardiacă) și a fracției de ejecție ([SV/EDV] x 100). [20]

Studiile de validare sugerează că ecocardiografia tridimensională în timp real (3DE) este superioară ecocardiografiei bidimensionale standard (2DE) în determinarea volumelor și masei VS și ventricularului drept (VD), folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (RMN) ca standard de aur . [21] Într-un studiu care a comparat 55 de pacienți cu IAM cu FEVS < 40%, EDV, ESV și fracția de ejecție (FE) derivate din 3DE au avut o corelație mai bună cu RMN ($r = 0,96$; IC 95%, 0,93 până la 0,97) decât 2DE ($r = 0,88$; IC 952%, 0,95%, 0,96). [22]

Evaluarea cantitativă a funcției sistolice regionale a ventriculului stâng și evaluarea ischemiei miocardice

În ultimii ani s-au realizat progrese notabile în domeniul evaluării cantitative a anomaliilor de mișcare a peretelui regional . Tethering-ul creează o distorsiune a mișcării care face ca evaluarea calitativă sau a globului ocular a disfuncției regionale VS să fie oarecum inexactă. Reproductibilitatea între medici și diferite laboratoare de ecocardiografie nu este mare în mâinile mai puțin experimentate. Sunt dezvoltate o multitudine de noi tehnologii și este dincolo de scopul acestui capitol să luăm în considerare toate metodele emergente. Aici vom discuta cele mai frecvent utilizate abordări în laboratoarele de ecocardiografie clinică.

Imagistica Doppler tisulară. DTI miocardic folosește metoda Doppler pulsat (modificată pentru a înregistra semnalele cu viteză mică și amplitudine mare din țesut) pentru a măsura viteza și sincronizarea mișcării miocardice. Deoarece semnalele Doppler sunt dependente de unghi, vederile apicale sunt de obicei alese. Se obțin profile de viteză diferite, numite vârf sistolic (S_1m, S_2m), vârf de umplere rapidă diastolică (Em) și contracție atrială (Am). Deși sunt relativ bine corelate cu funcția globală a VS, aceste măsuri sunt limitate de dependența de preîncărcare și postîncărcare, [23] și sunt sensibile la stimularea inotropă și ischemie. [24] Mai mult, caracterizarea completă a mișcării miocardice necesită o corecție pentru mișcările radiale, circumferențiale și longitudinale, ceea ce nu se realizează în prezent în practica clinică. Locurile inelare mitrale sunt ușor de identificat, chiar și la pacienții cu o calitate slabă a imaginii, astfel încât evaluarea funcției sistolice pe axa lungă prin DTI poate permite estimarea FEVS la acești pacienți. Yuda și colegii [25] au măsurat viteza maximă sistolice a locurilor septale, laterale, anterioare și inferioare ale inelului mitral la pacienții cu ecogenitate slabă. Un S_m mediu < 7,1 cm/s la acești pacienți are o sensibilitate și specificitate de 64%, respectiv 89% pentru FEVS < 50%.

Imagistica de deformare și rata de deformare (SRI). Rata de deformare (SR) este definită ca diferența de viteză miocardică între două puncte axiale (de obicei, la distanță de 12 mm) de-a lungul traseului fasciculului ecocardiografic pe unitatea de timp, măsurată prin DTI; reflectă viteza deformării miocardice. Deformarea (E), este integrala vitezei de deformare în timp. [26] Două ecuații pot fi utilizate pentru a calcula deformarea și rata de deformare, după cum urmează:

$$£ = A L A L_0$$

și

$$SR = (A L A L_0) / A t = [v(I_0) - v(A L + I_0 > y L_0$$

unde A L este modificarea lungimii, A t este timpul necesar pentru modificarea măsurată a lungimii, L_0 este lungimea inițială și v este viteza măsurată.

Aceste măsurători reprezintă deformarea instantanee și totală a miocardului într-o regiune de interes (ROI) și oferă informații suplimentare despre L0 și natura și funcția țesutului cardiac. În timp ce DTI reflectă mișcarea ROI în raport cu traductorul, tulpina reprezintă mișcarea unui loc de țesut față de altul în ROI. Această abordare ne permite să diferențiem între mișcarea cauzată de legarea țesuturilor adiacente și mișcarea normală, care este crucială atunci când se ocupă de CAD.

SRI poate fi utilizat pentru a evalua ischemia miocardică. Șaptesprezece pacienți supuși angioplastiei coronariene au fost studiați cu DTI, SRI și WMSI în timpul și după ocluzia cu balon coronarian descendent anterior stâng (LAD). [27] Tulpina a scăzut considerabil la 94% dintre pacienți în timpul ocluziei, în timp ce viteza sistolica maximă a DTI a scăzut la doar 65% dintre pacienți, sugerând o sensibilitate mai bună la ischemie pentru SRI decât DTI singur.

Prin urmare, DTI și SRI oferă informații complementare în CAD, cel mai interesant aspect al deformarii și ratei de deformare fiind independența lor față de tethering. Cu toate acestea, unele probleme tehnice trebuie depășite înainte de a putea fi recomandată utilizarea lor pe scară largă. În primul rând, nealinierea între ROI și traductor sau raportul semnal-zgomot inadecvat (în special pentru SRI) poate duce la rezultate false; de asemenea, ar trebui să fie utilizate frecvența de cadre și frecvența de repetare a pulsului adecvate. În cele din urmă, analiza off-line ar putea consuma mult timp, dar, din fericire, majoritatea - producătorilor au preprogramat această tehnologie în mașinile lor recent dezvoltate. O altă problemă importantă este lipsa de consens în ceea ce privește măsurătorile, segmentele recomandate pentru a fi analizate și valorile optime ale acestora.

Ecocardiografie cu contrast: ventricular stâng Opacificarea și evaluarea fluxului sanguin

În ciuda îmbunătățirii imaginii cu ultrasunete, până la 10% până la 20% dintre pacienți au o definiție suboptimă a frontierei endocardice pentru a permite evaluarea cantitativă a FEVS. [28] Ecocardiografia cu contrast poate fi utilizată pentru a îmbunătăți delimitarea granițelor endocardice. Agenții de contrast utilizați sunt microbule încapsulate cu înveliș lipidic, umplute cu gaz. Au fost utilizate pe scară largă și sunt disponibile clinic în majoritatea laboratoarelor de ecocardiografie pentru opacificarea cavității ventriculare stângi (LVO). LVO poate fi, de asemenea, utilă pentru diagnosticul de tromb mural sau anevrism ventricular stâng. În setarea ACS, LVO oferă avantajul unei evaluări mai bune a anomaliilor de mișcare a peretelui regional VS prin creșterea numărului de segmente interpretabile. [29]

Cuantificarea fluxului sanguin miocardic poate fi obținută și folosind ecocardiografia miocardică cu contrast (MCE). Microbulele sunt perfuzate într-o stare de echilibru și concentrația lor în țesutul miocardic va rămâne constantă deoarece numărul de microbule care intră într-un pat microcirculator va fi egal cu numărul care îl părăsesc. Undele ultrasunete de mare putere distrug microbulele la intervale regulate, iar determinarea ratei lor de reaprovizionare între impulsurile fasciculului distructiv va reflecta rata de tranzit al sângelui prin țesut. Volumul și viteza sângelui miocardic pot fi apoi determinate după transformarea matematică. [30]

MCE oferă informații de prognostic pe termen scurt și lung, în plus față de clinice (scor de risc TIMI), ecocardiografic standard și markeri serologici în evaluarea durerii toracice în departamentul de urgență. [31] MCE poate fi utilă și în evaluarea succesului reperfuziei după revascularizare farmacologică sau mecanică, pe lângă parametrii clasici clinici și electrocardiografici. Această abordare poate permite într-adevăr detectarea așa-numitului fenomen fără reflux. [32-34] În plus, a fost propusă utilizarea MCE pentru a evalua viabilitatea miocardică și pentru a prezice recuperarea funcțională tardivă după IMA. [35]

Evaluarea funcției diastolice în Sindroame coronariene acute

Studiile au arătat modificări ale profilului de flux transmitral după ocluzia coronariană indusă de umflarea balonului, care sunt secundare relaxării ventriculare stângi afectate. [36] Există o scădere a ratei de vârf de umplere precoce (undă E), rezultând o proporție redusă din umplerea totală a ventriculului stâng în timpul fazei de umplere rapidă, o rată crescută de umplere secundară contracției atriale (undă A) și un raport E/A redus cu un timp de decelerare prelungit (Fig. 14-5). [37] Aceste modificări sunt paralele cu înrăutățirea funcției diastolice măsurată invaziv prin dP/dt negativ de vârf, presiunea end-diastolică a ventriculului stâng și constanta de timp a relaxării izovolumice (tau) și pot fi prezente chiar și atunci când funcția sistolica rămâne normală. [38] În SCA, majoritatea pacienților prezintă un model de relaxare anormală tipic (raport E/A < 1, timp prelungit de decelerare mitrală > 50 msec). O dimensiune mare a infarctului sau o disfuncție sistolică severă poate duce, totuși, la un model restrictiv (viteza maximă a undei E de vârf, E/A > 2 și timp de decelerare < 150 msec), care reflectă complianța ventriculară anormală cu presiuni de umplere crescute. [37] Se poate observa și un al treilea model Doppler intermediar sau pseudonormal, cu raportul E/A între 1 și 2 și un timp de decelerare între 150 și 250 msec. Potrivit unor autori, manevra Valsalva poate fi folosită pentru a demasca acest pattern, deoarece scăderea întoarcerii venoase va scoate la iveală anomalii în raportul E/A mitral (< 1) și timpul de decelerare (> 250 msec) la pacienții cu pattern pseudonormal, dar acești indici.

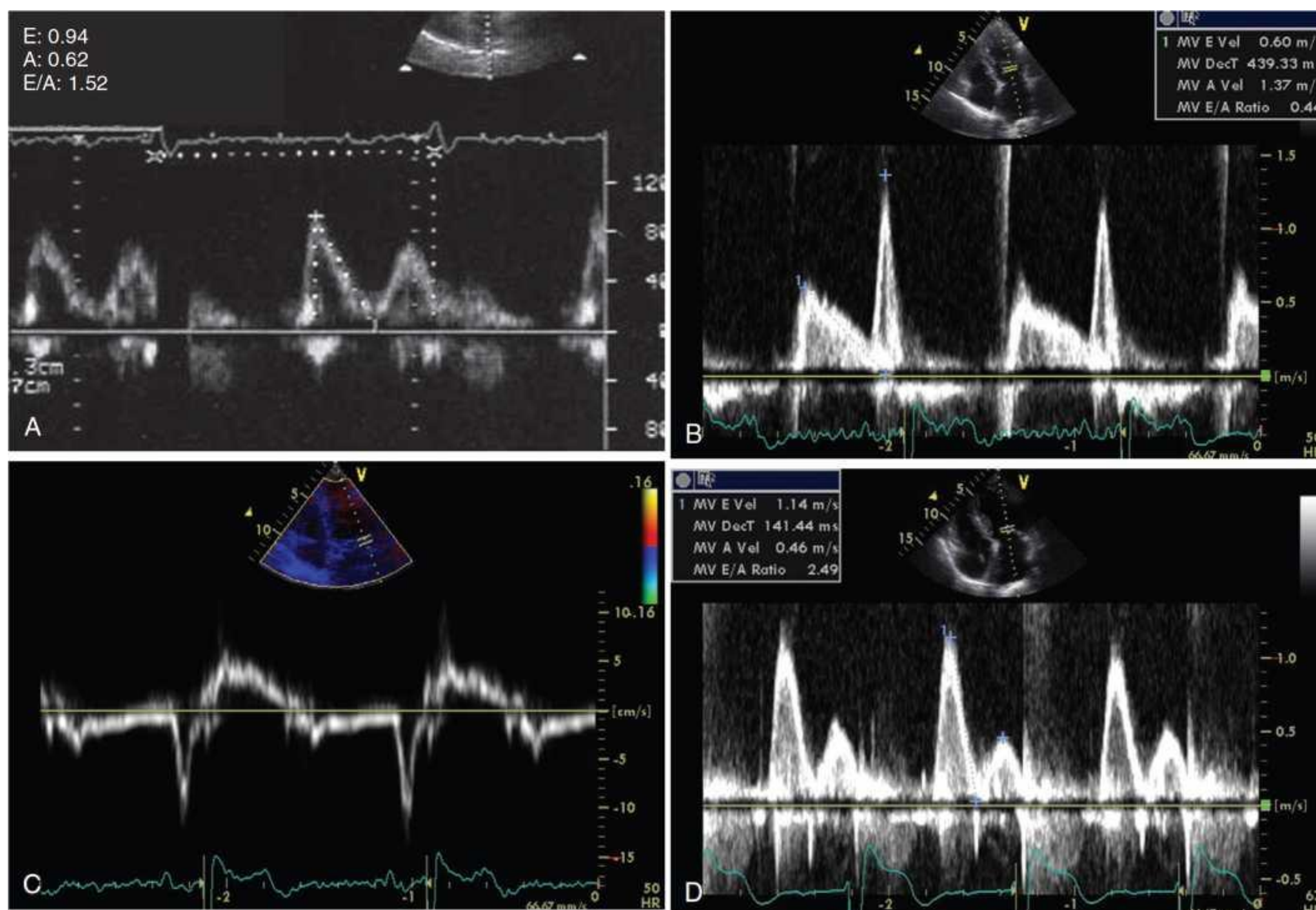


FIGURE 14-5 **A**, Example of a normal Doppler mitral profile. The E wave is 94 cm/sec, deceleration time (DT) is 174 msec, and E/A ratio is 1.0. **B,** Mitral flow velocity recording shows abnormal relaxation. The E/A ratio is 0.44 and DT is prolonged (439 msec). **C,** DTI of the mitral annulus at the lateral level, depicting inversion of the normal pattern, with E' < A'. **D,** Restrictive mitral valve flow pattern with short DT (141 msec) and E/A of 2.5

va rămâne normal la pacienții fără disfuncție diastolică . [39, 40] Acest model pseudonormal poate fi diferențiat și de un profil Doppler cu adevărat normal prin determinarea timpului de relaxare izovolumic utilizând profilele Doppler mitrală și aortică, analizând modelul DTI la nivelul inelului mitral (raportul E la A inversat) sau examinând fluxul venos pulmonar. [37]

DTI este utilă în evaluarea funcției diastolice. Modelul mișcării inelului mitral în timpul diastolei este similar cu cel al fluxului transmisiv Doppler cu undă pulsată (PWD), dar cu viteză mai mică. Din semnalele Doppler de viteză a inelului mitral, diastolică precoce (Em), contracția atrială (Am) și Em / Am raportul poate fi derivat. Fiind mai puțin dependent de preîncărcare decât profilul de transmisie PWD, E_m/A_m modelul pe DTI ajută la distingerea umplerii normale a ventriculului stâng de modelul pseudonormal observat la pacienții cu disfuncție diastolică moderată până la severă.

În modelele experimentale, restabilirea fluxului coronarian normal face ca modificările Doppler să revină la valoarea de bază în 15 secunde. Normalizarea profilului de viteză Doppler poate fi întârziată, totuși, în cadrul clinic. După angioplastia coronariană reușită, îmbunătățirea profilului vitezei fluxului transmisral poate dura 48 de ore sau uneori câteva zile, în funcție de durata și severitatea injuriei ischemice înainte de revascularizare. [41, 42] Această normalizare întârziată poate reflecta îmbunătățirea funcției diastolice a segmentelor miocardice care anterior erau ischemice cronic sau stupefiate.

ROLUL ECOCARDIOGRAFII ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

Pacienții cu dureri toracice din departamentul de urgență (UR) pot prezenta o dilemă diagnostică importantă. Durerea toracică poate fi manifestarea mai multor tulburări cardiace și noncardiace, una dintre cele mai importante fiind IMA. Tratamentul precoce al IAM este crucial pentru a îmbunătăți perfuzia miocardică, pentru a limita necroza celulară și, în cele din urmă, pentru a salva viața pacientului. Deoarece tratamentul precoce duce la rezultate mai bune, o metodă care diagnostichează cu acuratețe și rapid acești pacienți este de mare utilitate clinică. De obicei, diagnosticul de IAM se bazează pe triada istoricului clinic, ECG și nivelurile serice ale enzimelor. Istoricul clinic nu este frecvent nici clasic, nici specific. Nivelurile enzimelor cardiace sunt adesea normale la prelevarea inițială a probelor și pot dura multe ore pentru a deveni crescute. [43] Un model tipic de leziune pe ECG este util atunci când este prezent, dar oferă un diagnostic specific la doar 40% până la 50% dintre pacienții cu SCA. [44] Această problemă este evidentă în special la pacienții cu ocluzie a arterei circumflexe.

Diagnosticul precoce al IAM din această triadă clasică nu este întotdeauna posibil. Mai puțin de o treime dintre pacienții care se prezintă la UR cu durere toracică s-a dovedit în cele din urmă a avea SCA, în timp ce 5% până la 10% dintre pacienții care au IAM sunt - externați în mod greșit din UR. [45, 46] Distincția exactă între cele două grupuri de pacienți este provocatoare și importantă. Au fost sugerate strategii de diagnostic alternative care includ evaluarea în serie a enzimelor, monitorizarea segmentului ST,

FIGURA 14-6 **A,** Ecocardiografia transtoracică prezintă o disecţie tipică a aortei ascendente, observată în vederea parasternală pe ax lung, cu lamboul intimal *(săgeata)* identificat. **B,** Ecocardiografie transesofagiană la nivel mediosofagian în vedere pe axa lungă (120 de grade) înfățișând disecția aortică. **C,** Color flow Doppler a evidențiat regurgitarea aortică asociată. **D,** Vederea pe axa scurtă a aortei toracice descendente arată comunicarea dintre lumenul adevărat (TL) și lumenul fals (FL), care sunt separate de lamboul intimal (*săgeată*). LA, atriul stâng; LV, ventriculul stâng.

și teste de efort precoce. Deoarece ecocardiografia permite evaluarea rapidă la pat, poate fi metoda optimă pentru diagnosticarea precoce a ischemiei acute și a IAM la pacienții cu simptome sugestive, dar ECG nediagnostic. [47] Prezența unei anomalii regionale de mișcare a peretelui la ecocardiografie are o sensibilitate ridicată (88% până la 93%), dar specificitate relativ scăzută (41% până la 53%) pentru diagnosticul de IAM. [48-50] Absența unor astfel de anomalii de mișcare a peretelui în timpul sau imediat după durerea toracică identifică un subgrup de pacienți, cu toate acestea, puțin probabil să aibă un IAM, cu o valoare predictivă negativă de aproximativ 98%. [51] Kontos și asociații au comparat ecocardiografia bidimensională și scintigrafia cu radionuclizi , cu o concordanță de 89% între ambele modalități. [52] Unele centre clinice folosesc ecocardiografia de efort după ecocardiografia standard normală pentru a evalua pacienții cu suspiciune de ischemie miocardică în UR pentru a permite o externare precoce. [53]

Ecocardiografia poate fi un instrument util în departamentul de urgență pentru triajul durerii toracice. Poate ajuta la diagnosticarea SCA, la evaluarea ariei miocardice cu risc și a funcției ventriculare globale și la identificarea rapidă și precisă a complicațiilor la pacienții instabili. Ecocardiografia poate fi, de asemenea, utilă în excluderea altor cauze posibile de durere toracică, cum ar fi disecția aortică (Fig. 14-6), embolul pulmonar masiv (Fig. 14-7), pericardita acută



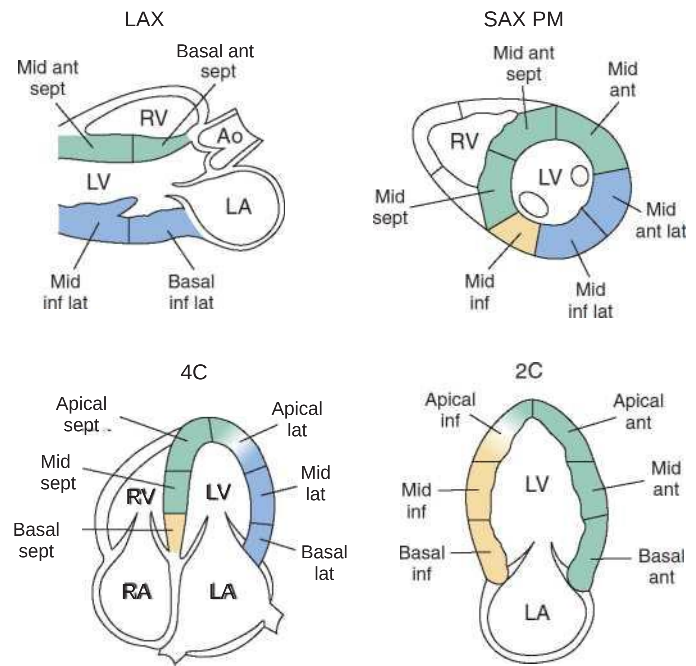
FIGURE 14-7 Apical four-chamber view shows severely dilated RV (in a patient presenting to the emergency ED with atypical chest pain and tachycardia 10 days after a long automobile trip), secondary to pulmonary embolism and severe pulmonary hypertension. LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle.

cu revărsat pericardic, stenoză aortică, diomiopatie auto hipertrofică și prolaps de valvă mitrală. În plus, ecocardiografia poate oferi informații importante de prognostic despre pacienții cu dureri toracice prin identificarea pacienților cu risc de evenimente cardiace precoce sau tardive, pe lângă variabilele clinice și electrocardiografice. [54] Incidența acestor evenimente cardiace (deces, revascularizare urgentă, IAM) este crescută semnificativ la pacienții cu durere toracică, anomalii de mișcare a peretelui și afectare a funcției sistolice în comparație cu pacienții fără disfuncție ventriculară stângă la ecocardiografie. [55]

Colegiului de Cardiologie (ACC) din 2003, Asociația Americană a Inimii (AHA) și Orientările Societății Americane de Ecocardiografie (ASE) [56] pentru aplicarea clinică a ecocardiografiei sugerează că următoarele obiective reprezintă indicații de clasa I la pacienții cu dureri toracice:

- Diagnosticul bolii cardiace de bază la pacienții cu durere toracică și dovezi clinice de boală valvulară, pericardică sau miocardică primară
- Evaluarea durerii toracice la pacienții cu suspiciune de ischemie miocardică acută, când ECG inițial și alți markeri de laborator nu sunt diagnosticați și când studiul poate fi obținut în timpul durerii sau în câteva minute după ameliorarea acesteia
- Evaluarea durerii toracice la pacienții cu suspiciune de disecție aortică
- Evaluarea pacienților cu dureri toracice și instabilitate hemodinamează care nu răspund la măsurile terapeutice simple
- Triajul pacienților cu dureri toracice în departamentul de urgență

ECOCARDIOGRAFIA ÎN INFARCTUL ACU DE MIOCARDIA



I I	Distribuție descendentă anterioară stângă
I I	Distribuţia arterei coronare drepte
I I	Distribuție circumflexă
I I	Suprapunere anterioara stanga descendenta/circumflexa
II	Suprapunere artera coronară descendentă anterioară stângă/dreaptă

FIGURA 14-8 Diagrama prezintă perfuzia coronariană a celor 16 segmente ventriculare stângi. Segmentul lateral apical poate fi alimentat de artera descendentă anterioară stângă sau de artera circumflexă. Segmentul apical inferior poate fi alimentat de artera descendentă anterioară stângă sau de artera coronară dreaptă. 2C, vedere apicală cu două camere; 4C, vedere apicală cu patru camere; LAX, vedere parasternal pe axa lungă; SAX PM, vedere pe ax scurt parasternal la nivelul mușchilor papilari.

și prezența disfuncției segmentare pe ecocardiog rafie în mai mult de 90% din cazuri. [59] Experimental, necroza de 20% sau mai puțin din grosimea peretelui are ca rezultat o scădere a îngroșării sistolice cu aproximativ 50%, în timp ce necroza de peste 20% din grosimea miocardului este asociată uniform cu subțierea sistolice. [60, 61] Prezența sau absența anomaliilor de mișcare a peretelui poate fi legată mai mult de amploarea implicării transmurale decât de amploarea circumferențială a unui infarct. [62] La scurt timp după ocluzia coronariană (< 2 zile), studiile experimentale și clinice au arătat, de asemenea, că amploarea anomaliilor de mișcare a peretelui, așa cum se arată prin ecocardiografie, se corelează bine cu dimensiunea reală a infarctului. [63] Ecocardiografia poate supraestima dimensiunea infarctului, totuși, din cauza anomaliilor contractile (tethering) în miocardul neinfarct imediat adiacent regiunilor sever ischemice. [59, 61] Mecanismul responsabil pentru fenomen poate fi acela că miocardul vulnerabil este anormal din punct de vedere metabolic (depleția de adenozin trifosfat) și este plasat în condiții de încărcare regională nefavorabilă, ceea ce duce la disfuncție aparentă. [64]

Relația dintre mișcarea anormală a peretelui și localizarea infarctului electrocardiografic

Heger și asociații[16 17] au raportat că 95% dintre pacienții cu dovezi electrocardiografice de unde Q în derivațiile II, III și aVF prezintă anomalii de mișcare a peretelui care implică cel puțin una dintre

14

Folosind studii corelative cu angiografie coronariană și ecocardiografie la pacienții cu IAM, a fost determinată artera care perfuza fiecare segment ventricular stâng (fig. 14-8). În vederea axului lung parasternal, septul interventricular anterior este perfuzat de artera descendentă anterioară stângă, primii 1 până la 2 cm fiind perfuzați de primul perforator septal, permițând determinarea dacă obstrucția este proximală sau distală de această ramură descendentă anterioară stângă. Peretele inferolateral este de obicei perfuzat de artera circumflexă. În vederea axului scurt parasternal, artera descendentă anterioară stângă alimentează peretele anterior și septul anterior, artera circumflexă furnizează peretele lateral, iar artera coronară dreaptă alimentează septul inferior și peretele inferior. În vederea apicală cu două camere, peretele anterior este perfuzat de artera descendentă anterioară stângă, peretele inferior este alimentat de artera coronară dreaptă, iar apexul are adesea o dublă aport coronarian. În vederea apicală cu patru camere, septul mijlociu este perfuzat de artera descendentă anterioară stângă, septul bazal face de obicei parte din teritoriul arterei coronare drepte, apexul este de obicei perfuzat de artera descendentă anterioară stângă, iar pereții bazali și medii laterali sunt alimentați de artera circumflexă.

Stadiul incipient al unui IAM transmural nerevascularizat este caracterizat la ecocardiografie prin scăderea amplitudinii excursiei endocardice regionale cu grosimea normală a peretelui , urmată în 4 până la 6 săptămâni de subțierea peretelui în regiunea afectată și deseori ecogenitate crescută secundară unui răspuns fibrotic. Un infarct transmural produce în general modificări profunde ale funcției ventriculare stângi regionale, majoritatea segmentelor afectate fiind akinetice sau diskinetice, iar celelalte fiind sever hipocinetice. În schimb, un infarct nontrans mural are ca rezultat un grad mai mic de hipokineză și o funcție ventriculară globală mai bună. [57, 58] Studiile au găsit o corelație bună între dovezile histologice ale infarctului

 segmentele inferioare. Când infarctul miocardic al peretelui inferior a fost complicat de un defect de sept ventricular, ecocardiografia a identificat implicarea porțiunii inferioare a septului interventricular, în ciuda absenței dovezilor electrocardiografice de implicare a septului la acești pacienți. [3] Anomaliile de mișcare a peretelui definite ecocardiografic au fost un predictor mai bun al extinderii și localizării infarctului, mai ales că septul inferior nu poate fi evaluat cu precizie de ECG. Afectarea peretelui lateral este adesea asociată cu infarctul inferoposterior . Pacienții cu infarct inferoposterior și afectarea peretelui lateral pe ECG prezintă anomalii de mișcare a peretelui care se extind de obicei la segmentele bazale. [66] Când un infarct al peretelui anterior este identificat pe ECG, cel puțin unul dintre segmentele E anterioare prezintă o anomalie regională de mișcare a peretelui la ecocardiografie. [3] Amploarea anomaliilor de mișcare a peretelui este influențată de localizarea obstrucției în artera coronară descendentă anterioară stângă. [67] Toate segmentele 14 septului anterior, peretelui anterior și apexului sunt afectate dacă obstrucția are loc proximal de prima arteră perforatoare septală, în timp ce obstrucția distală de primul perforator septal economisește în mod caracteristic segmentele bazale ale septului anterior și ale peretelui anterior. Sensibilitatea și specificitatea ECG-ului cu 12 derivații pentru detectarea unui infarct apical sunt scăzute, în ciuda mai multor criterii electrocardiografice. [68, 69] În schimb, disfuncția apicală este identificată și cuantificată clar prin ecocardiografie, în special cu opacificarea VS. Un potențial capcan al imagisticii transtoracice este poziționarea incorectă în vederile apicale, care trunchiază adevăratul apex al ventriculului stâng, dar ecocardiograful cu experiență se asigură că traductorul este suficient de jos și lateral pe piept pentru a evita această problemă. Nu au fost găsite unde Q pe ECG la mai mult de o treime din 64 de pacienți cu akineză apicală prin ecocardiografie. [70] Când au fost prezente unde Q anormale și asinergia apicală a fost identificată prin ecocardiografie, ECG a localizat corect infarctul la vârf la doar 10% dintre pacienți. [70] Cu toate acestea, prezența undelor Q este asociată cu o suprafață mai mare și un grad mai sever de disfuncție apicală, iar supradenivelarea persistentă a segmentului ST poate sugera prezența unui anevrism ventricular stâng pe ecocardiogramă.

Ecocardiografie după terapia de reperfuzie

Mai multe studii prospective randomizate au arătat că restabilirea fluxului antegrad după reperfuzia farmacologică sau mecanică este de obicei asociată cu îmbunătățirea mișcării peretelui, mai puține complicații și scăderea mortalității. Gradul de recuperare a funcției sistolice este legat de durata ocluziei (un tratament prompt început în primele 2 ore de la debutul durerii toracice dă cele mai bune rezultate), întinderea zonei ischemice și succesul reperfuziei. [2] Timpul până la recuperarea funcțională completă după reperfuzie variază de la pacient la pacient și de la segment la segment la același pacient. Studiile cu ecocardiograme secvențiale sugerează, totuși, că recuperarea are loc de obicei la 24 de ore până la 10 zile după reperfuzie, dar poate dura 3 până la 4 săptămâni dacă este prezentă asomarea. [71] Miocardul uluit a avut, prin definiție, fluxul restabilit (prin angioplastie, tromboliză sau spontan), dar rămâne temporar disfuncțional. Ecocardiografia - combinată cu perfuzia de dobutamina (5 până la 10 |ig/kgZ min) poate fi utilizată pentru a distinge miocardul asomat după terapia trombolitică de miocardul neviabil, primul răspunzând la stimularea inotropă cu doze mici. [65] Valoarea ecocardiografiei cu contrast pentru a determina integritatea microvasculară și reperfuzia miocardică a fost discutată mai devreme.

Rolul ecocardiografiei în evaluarea remodelării ventriculare stângi depășește evaluarea pe termen scurt în cursul unui SCA. La pacienții cu reperfuziune cu succes, dimensiunile ventriculului stâng rămân stabile și tind să regreseze la 3 luni după IAM, în timp ce dimensiunile ventriculului stâng continuă să crească la pacienții fără reperfuzie cu succes. [72] Reperfuzia tardivă cu terapia trombolitică poate preveni extinderea infarctului acut și cronic, indiferent de salvarea miocardică. [73, 74] Permeabilitatea arterei coronare asociate infarctului (prin reperfuzie spontană sau prin angioplastie), care apare în câteva zile de la IAM, a fost, de asemenea, asociată cu o îmbunătățire a funcției regionale și o atenuare a dilatației ventriculare stângi la 1 până la 6 luni după evenimentul inițial. [75, 76]

Complicațiile infarctului miocardic

Ecocardiografia este un instrument sensibil, rapid și util pentru diagnosticarea complicațiilor după IAM. În puținele cazuri în care abordul transtoracic, chiar și cu contrast, nu permite o evaluare adecvată, ecocardiografia transesofagiană (TEE) poate duce la diagnosticul corect sau la o evaluare mai precisă a complicației.

Anevrism ventricular stâng

Majoritatea anevrismelor ventriculare stângi sunt complicații ale IAM și sunt clasificate ca anevrisme adevărate sau false.

Anevrism adevărat. Acesta este cel mai frecvent tip de anevrism ventricular, care a apărut în aproximativ o cincime din toate cazurile de IAM transmural înainte de utilizarea de rutină a terapiei de reperfuziune. În 1986, într-un studiu ecocardiografic prospectiv, Visser și colegii au raportat că un anevrism ventricular stâng a fost găsit la 22% dintre pacienții cu IM transmural nereperfuzați, 32% și, respectiv, 9% din infarctele anterioare și posterioare. [77] Anevrismul rezultă din extinderea zonei de infarct și subțierea miocardului și conține toate cele trei straturi ale peretelui ventricular. Ecocardiografic, segmentele anevrismale sunt diskinetice sau akinetice și determină distorsiunea formei ventriculului stâng (cu gât larg), care persistă în diastolă. Aproape 90% dintre anevrismele adevărate ale ventriculului stâng implică apexul, dar extensia la peretele anterior este frecventă. Cazurile rămase implică în general regiunea inferobazală. Detectarea unui anevrism în primele 5 zile de spitalizare a fost asociată cu rate mari de mortalitate la 3 luni și 1 an după IM, reflectând probabil dimensiunea mai mare a infarctului și funcția sistolica globală mai deprimată. [77, 78] Anevrismul poate fi, de asemenea, un loc de predilecție pentru formarea de trombi.

Anevrism fals sau pseudoanevrism. Această entitate rară și care poate pune viața în pericol rezultă dintr-o ruptură a miocardului, sângele extravazat fiind conținut de pericardul parietal. Din punct de vedere patologic, un mic canal conectează ventriculul stâng cu o cavitate mare plină de sânge și tromb, căptușită de țesut pericardic fibros și poate fi identificată o ruptură a miocardului. Ecocardiografic , se vede o zonă lipsită de ecou în afara cavității ventriculare stângi, conectată la aceasta printr-un gât îngust, cu o întrerupere bruscă a peretelui ventricular. Bombarea poate fi observată și în anevrismul fals în timpul fiecărei sistole (Fig. 14-9). [79] Deoarece un pseudoanevrism ventricular este o ruptură limitată, mortalitatea este mare și se justifică intervenția chirurgicală de urgență de îndată ce se pune diagnosticul prin ecocardiografie.

Defect septal ventricular

Un defect de sept ventricular (VSD) este o complicație neobișnuită a IAM (< 1%) asociată cu rate ridicate de mortalitate de 54% în prima săptămână și de 87% în decurs de 2 luni dacă nu este tratată. [80] Majoritatea defectelor septului ventricular ischemic sunt asociate cu IM extins și CAD multivasale. Ruptura septului interventricular este mai frecventă în infarctele anterioare decât inferioare. Perforația poate fi o gaură directă sau poate fi mai neregulată și mai serpiginoasă

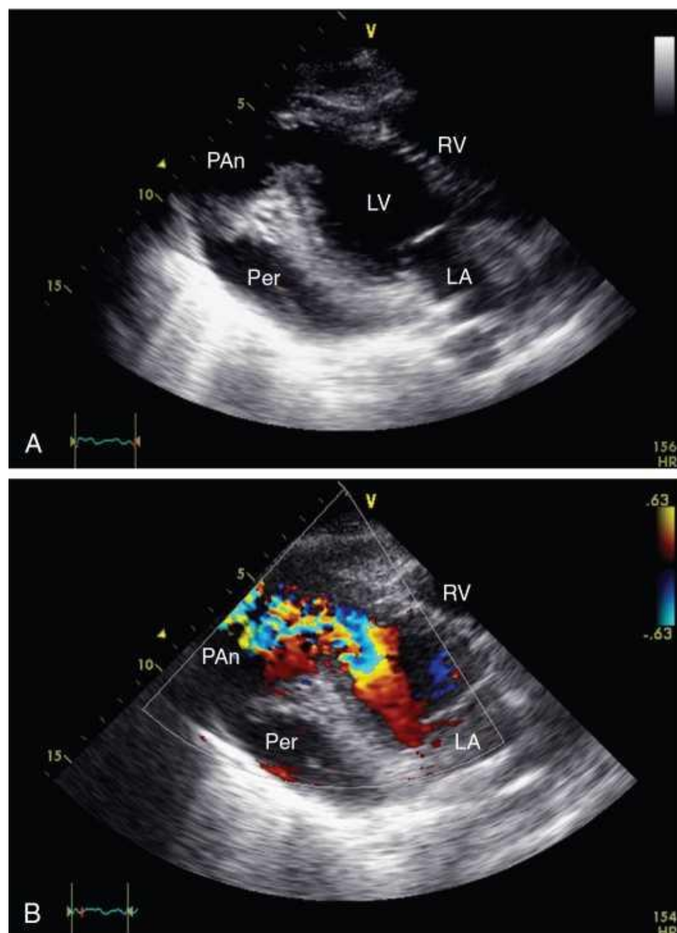


FIGURA 14-9 **A,** Vedere apicală pe axa lungă, ușor în afara axului, arată o discontinuitate bruscă a peretelui inferolateral distal, rezultând o comunicare între VS și o cavitate mare care pare a fi un pseudoanevrism. Cavitatea „anevrismală" a fost pulsatilă în timpul imagisticii în timp real. **B,** Pe Doppler color, fluxul este văzut de la VS către cavitatea pseudoaneurismală (***săgeată***). LA, atriul stâng; ventriculul stâng VS; PAn, pseudoanevrism; Per, revărsat pericardic; RV, ventricul drept.

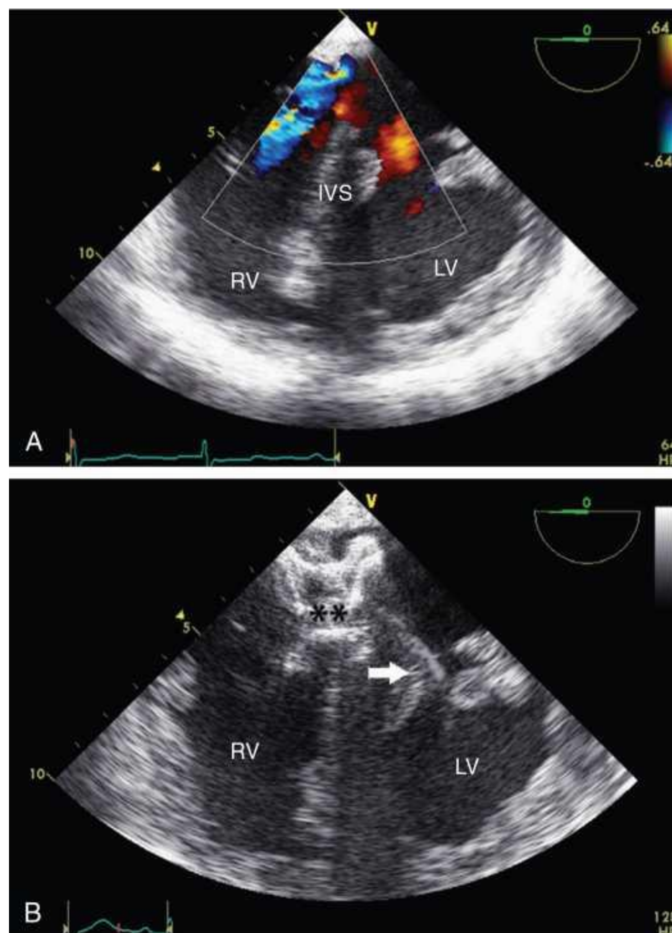


FIGURA 14-10 La trei zile după un infarct miocardic acut inferior, la acest pacient s-au observat o deteriorare clinică și un nou suflu sistolic.
A, Vedere transgastrică transesofagiană la 0 grade cu Doppler color a arătat un șunt de la ventriculul stâng spre cel drept, tipic unui defect septal ventricular (VSD). **B,** Ghid TEE de închidere percutanată a acestui DVS. IVS, sept interventricular; ventriculul stâng VS; ventriculul drept RV; ***săgeată,*** cateter de livrare; **, Dispozitiv Amplatzer.

cu o dimensiune variabilă a defectului, dar de obicei mai mic de 4 cm în diametru. Timpul de la debutul durerii până la perforarea septului poate varia de la câteva ore la 9 zile după IAM, dar este în medie de 3 până la 4 zile. Ecocardiografia detectează adesea defectul septal direct ca o întrerupere a miocardului într-o regiune akinetică, adesea la joncțiunea cu țesutul normal sau hipercinetic (Fig. 14-10). Kishon și colegii săi au raportat că 2DE a identificat 68% din defectele septului ventricular după IM, dar sensibilitatea a crescut la 95% atunci când imagistica bidimensională a fost combinată cu evaluarea Doppler. [81]

Ca o complicație a infarctului anterior, defectul septal este de obicei situat distal în apropierea apexului, în asociere cu akinezia anterioară. În timpul examinării ecocardiografice, este necesară o scanare bidimensională și color Doppler atentă a septului ventricular, în special în vederile apicale cu patru și cinci camere. Când apare un VSD cu un infarct inferior, apexul este în general cruțat, iar defectul se află în septul bazal, în general asociat cu o zonă extinsă de diskineză a peretelui inferior. În mod obișnuit, VSD din septul bazal inferior este identificat folosind o poziție în afara axei, cu o rotație intermediară între vederile apicale cu patru camere și două camere. Doppler pulsat, cu undă continuă și color confirmă șuntul de la stânga la dreapta peste defectul septal. S-a demonstrat că mărimea defectului determinată prin ecocardiografia color Doppler se corelează strâns cu cea determinată la intervenție chirurgicală sau autopsie și cu raportul fluxului pulmonar-sistemic măsurat la cateterismul cardiac. [82] În plus, ecocardiografia transesofagiană (TEE) este utilă în ghidarea închiderii VSD percutanate (vezi Fig. 14-10B).

Ruptura mușchilor papilari

Ruptura mușchiului papilar este o complicație rară, dar dramatică, a unui IM transmural acut. Deoarece alimentarea sa cu sânge depinde de o singură arteră coronară, mușchiul papilar posteromedial este mai frecvent afectat. Din acest motiv, ruptura mușchiului papilar apare mai frecvent în cadrul unui IM peretelui inferior. Clinic, ruptura parțială a unui cap de mușchi papilar este observată mai frecvent, deoarece ruptura completă este în general rapid fatală. 2DE poate arăta cu acuratețe anomalia structurală a aparatului mitral, care include de obicei o foliolă sau prolaps și ruptura parțială sau completă a unuia dintre capetele mușchilor papilari și, de asemenea, permite excluderea prezenței unui VSD (Fig. 14-11). [83] Deoarece cordele tendinee care provin din mușchiul papilar posteromedial sunt conectate la ambele foliole mitrale, este important să ne dăm seama că o foliolă anterioară poate complica un infarct acut al peretelui inferior. Ventriculul stâng este adesea hiperdinamic în prezența rupturii mușchiului papilar, iar acest lucru face adesea dificilă identificarea unei anomalii regionale de mișcare a peretelui în peretele inferior. Adăugarea de

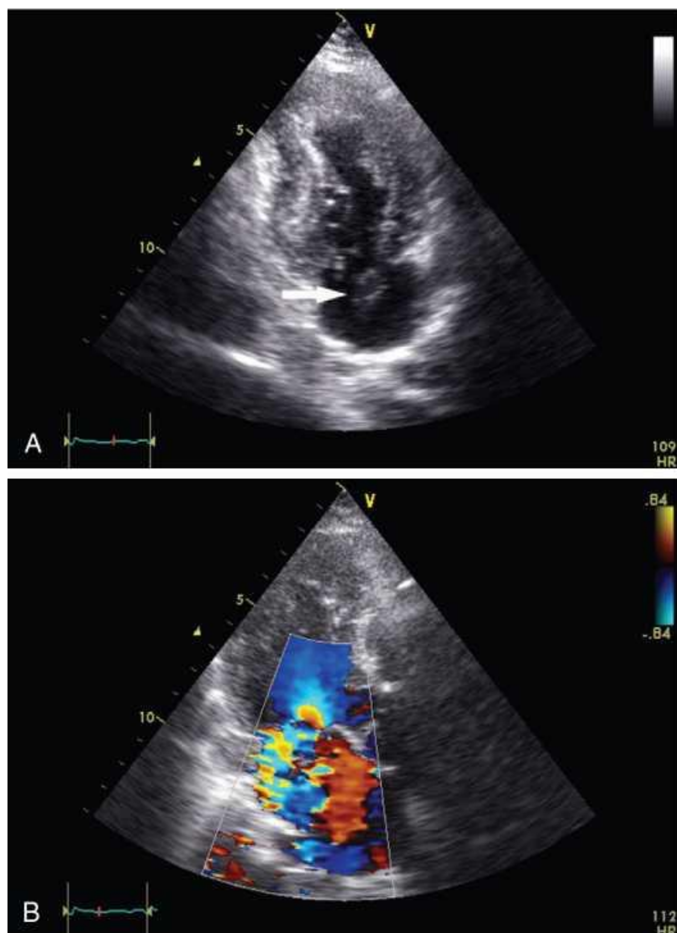


FIGURE 14-11 Transthoracic echocardiography in a patient in cardiogenic shock 24 hours after an anterior non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). **A,** Apical two-chamber view shows rupture of the anterolateral papillary muscle, which moved freely into the left atrium (*arrow*). **B,** Apical long-axis view shows severe mitral regurgitation in the same patient.

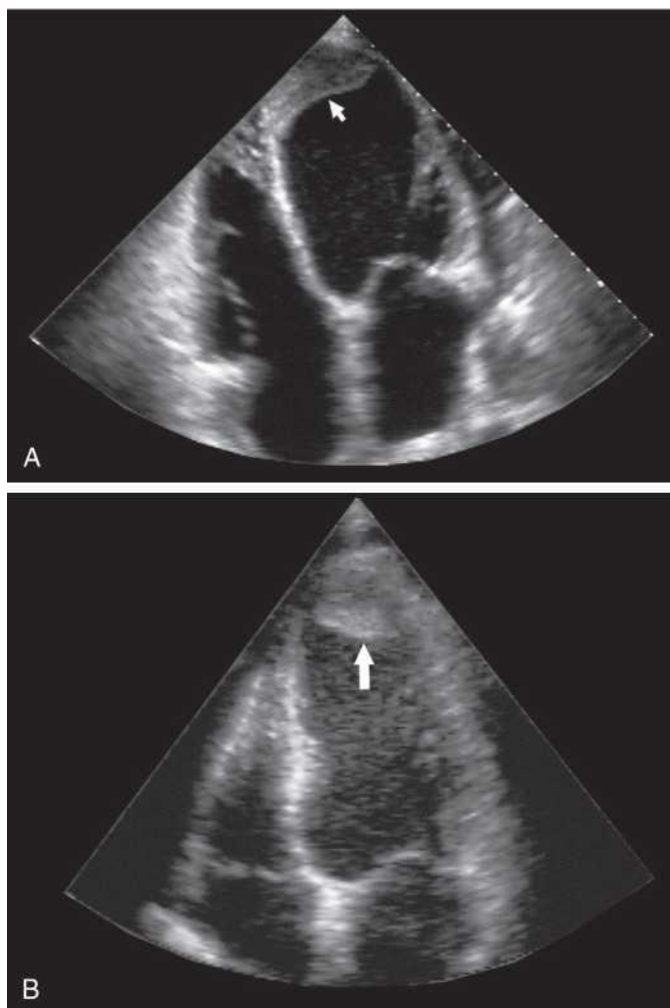


FIGURE 14-12 **A, B,** Left ventricular thrombi in the apical four-chamber view from two different patients. An organized and nonmobile thrombus is detected in the first patient (*arrow* in **A**), and a mobile thrombus (*arrow* in **B**) is seen in the second patient in a region of akinesia and apical aneurysm. The latter patient suffered a stroke within hours of this echocardiographic examination.

Doppler-ul color permite identificarea insuficienței mitrale și evaluarea severității acesteia la aproape toți pacienții, cu o corelație excelentă cu angiografia. [84] Cu toate acestea, în prezența unui jet excentric sau a atriului stâng necompliant (așa cum se întâlnește frecvent în această situație), Doppler-ul color poate subestima ocazional severitatea insuficienței mitrale și este necesară o evaluare ecocardiografică amănunțită, folosind TEE atunci când este necesar.

Ruptura peretelui liber ventricular

Ruptura peretelui liber ventricular stâng este de obicei un eveniment brusc, care reprezintă 10% până la 15% din toate decesele în spital după IAM, în general la pacienții hipertensivi mai în vârstă cu infarcte cu undă Q. Ruptura cardiacă iminentă poate fi suspectată în cazul pericarditei post-IM, vărsături repetitive, neliniște și agitație sau dacă există o abatere de la modelul așteptat de evoluție a undei T pe ECG. [85] Recunoașterea ecocardiografică a rupturii peretelui liber, deși neobișnuită din cauza deteriorării hemodinamice rapide, a fost demonstrată ocazional, permițând intervenția rapidă. [85]

Tromb ventricular stâng

O complicație relativ frecventă a IAM înainte de era terapiei trombolitice, trombii VS sunt întâlniți mai des după peretele anterior și infarctele mari, așa cum este cazul anevrismelor ventriculare. [86] Ecocardiografic, un tromb ventricul stâng apare ca o masă focală pe conturul endocardic al unui segment acinetic sau diskinetic. Poate fi fix, pedunculat și mobil liber sau poate avea o bază fixă, cu filamente mobile extinzându-se de la suprafața sa (Fig. 14-12). Un tromb ventricular nou format este adesea doar ușor ecogen, dar aspectul său poate fi patat sau poate conține zone mai luminoase decât miocardul înconjurător. Genicitatea ecoului poate crește, totuși, iar calcificarea poate fi găsită atunci când trombul este organizat. Deoarece majoritatea trombilor ventriculari stângi se află în regiunea apicală, vizualizările apicale standard și în afara axei (cu imagini optimizate ale regiunii de interes) sunt adesea necesare pentru a le confirma prezența și a le distinge de un artefact în câmp apropiat sau de o bandă fibroasă (tendon fals). Opacificarea VS cu substanțe de contrast poate fi utilă în această situație. Înainte de tromboliza și anticoagularea de rutină a pacienților cu risc ridicat, trombii apicali VS au devenit în general detectabili ecocardiografic la 5 până la 10 zile după IM. Detectarea ecocardiografică a unui tromb ventricular stâng în decurs de 48 până la 72 de ore după ce s-a raportat că un IAM este asociată cu un prognostic prost, probabil pentru că indică o disfuncție regională extinsă. [87] Mai multe studii prospective au raportat că trombii care sunt mobili, ies în cavitatea ventriculară sau sunt adiacente zonelor de mișcare hiperkinetică a peretelui au mai multe șanse să ducă la un eveniment embolic. [87, 88] Cursul natural al trombilor ventriculari stângi este variabil; în mai multe serii, au avut loc mici schimbări

în primele câteva luni după IMA, deși regresia și dispariția finală sunt, de asemenea, posibile. [88]

Infarct ventricular drept

Diagnosticul clinic al unui infarct VD necesită un nivel ridicat de suspiciune deoarece sensibilitatea și specificitatea semnelor clinice și electrocardiografice sunt scăzute. [89] Diagnosticul de implicare pe partea dreaptă în cadrul unui infarct acut inferior poate schimba semnificativ managementul clinic al acestor pacienți, deoarece șocul cardiogen intratabil poate deveni ușor reversibil cu perfuzia de lichid. Ecocardiografia transtoracică este o modalitate excelentă de identificare a infarctului VD. Rezultatele ecocardiografice bidimensionale includ hipokinezia regională sau akinezia VD sau disfuncția globală, de obicei cu afectarea peretelui inferior al VS. Deoarece infarctul VD poate fi uneori dezvăluit doar de disfuncția peretelui său inferior, trebuie acordată atenție acestei regiuni în vederi optimizate pe axa scurtă parasternală. Dilatarea VD, regurgitarea tricuspidiană, excursia redusă a inelului tricuspidian și dilatarea venei cave inferioare pot fi de asemenea găsite și indică diagnosticul corect.

Ventriculul drept are o geometrie complexă în formă de semilună ; prin urmare, au fost propuse multe metode de estimare calitativă a RVEF. Deplasarea în modul M a bazei VD în timpul sistolei și diastolei într-o vedere apicală cu patru camere, numită și TAPSE (***e xcursie sistolică a planului nular***) **,** este ***o măsurare*** indirectă a RVEF . În - comparație cu metoda biplană Simpson mai greoaie, dar cantitativă, o excursie mai mică de 1,5 cm are o sensibilitate de 59% și o specificitate de 94% pentru detectarea RVEF de mai puțin de 50%. [90] A fost descris și un indice MPI sau Tei pentru pacienții cu infarct VD, cu o valoare de 0,30 rezultând cea mai bună combinație de sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul de infarct VD în contextul infarctului peretelui inferior VS. [91] Miller și asociații [90] au evaluat, de asemenea, DTI al segmentelor bazale RV și MPI pentru detectarea RVEF mai mică de 50%. Sensibilitatea și specificitatea DTI mai mică de 10 cm/sec au fost de 59% și 92%, iar cele ale MPI mai mari de 0,40 au fost 100% și, respectiv, 35%. MPI pare a fi mai puțin specific, dat fiind faptul că combină evaluarea atât a funcției sistolice, cât și a funcției diastolice. Multe studii au comparat metodele ecocardiografice cu ventriculografia cu radionuclizi ca standard de aur. [92] Un TAPSE mai mic de 1,5 cm și un DTI mai mic de 12 cm/sec au avut o corelație bună cu RVEF, așa cum a fost evaluat prin tehnica radionuclidelor, cu sensibilitate și specificitate pentru prezicerea unui RVEF mai mic de 45% de 80% și 75% pentru modul M și 90% și respectiv 85% pentru DTI. O altă metodă care a fost propusă pentru estimarea RVEF aplică regula Simpson din două vederi ortogonale folosind ferestre apicale și subcostale. Deși atrăgătoare, această metodă are o reproductibilitate slabă; corelația cu RMN este scăzută și este rar utilizată în practică. În cele din urmă, estimările ecocardiografice 3D ale mărimii VD și ale RVEF arată doar o corelație moderată cu măsurătorile RMN ale acestor parametri și nu sunt mai bune decât estimările ecocardiografice 2D simple ale dimensiunii și funcției VD. Prin urmare, din punct de vedere clinic, TAPSE poate fi abordarea preferată. [93] Au fost, de asemenea, propuse deformarea și rata de deformare, cu valori mai mici în segmentele bazale și medii ale VD la pacienții cu IAM inferior VD cu implicare VD decât la pacienții fără disfuncție VD. [94]

Impactul advers al disfuncției VD asupra complicațiilor majore și a mortalității la pacienții cu IAM a fost recunoscut cu câteva decenii în urmă. O meta-analiză a șase studii care au implicat 1198 de pacienți cu infarct al peretelui inferior a comparat pacienții cu disfuncție VD asociată cu cei fără. [95] Pacienții cu implicare VD au avut un risc semnificativ crescut de deces (odds ratio [OR], 3,2; 95% IC, 2,4 la 4,1), șoc cardiogen (OR, 3,2; 95% IC, 2,4 la 4,3), tahicardie ventriculară susținută/fibrilație ventriculară, VT/2,1%, IC, 9,2% la VF; 3,5) și bloc atrioventricular avansat (OR, 3,4; 95% CI, 2,7 până la 4,2). Recent, Assali și colegii [96] au confirmat aceste date într-o cohortă modernă de 666 de pacienți cu IAM tratați cu un inhibitor al glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, aspirină și clopidogrel și supuși unei intervenții coronariene percutanate primare (PCI). Succesul procedural a fost obținut la 95% dintre pacienți. Încă o dată, implicarea VD a fost asociată cu o mortalitate crescută la 30 de zile (OR, 5,2; IC 95%, 1,6 până la 17; *P* = 0,005). În plus, revascularizarea completă a arterei coronare drepte, inclusiv ramura principală a VD, a fost asociată cu o rată mai mare de recuperare a funcției VD prin ecocardiografie și cu o mortalitate îmbunătățită la 30 de zile (OR, 0,4; IC 95%, 0,1 până la 1,05; *P* = 0,06). În substudiul de ecocardiografie GISSI-3, TAPSE a fost redus la pacienții care prezentau disfuncție VD, [97] dar s-a îmbunătățit progresiv după revascularizare în decurs de 48 de ore după infarct miocardic și până la 6 luni, ceea ce sugerează că îmbunătățirea funcțională a VD apare devreme după IAM revascularizat.

Prognosticul după infarctul miocardic

Prognosticul după IM este determinat în parte de severitatea disfuncției sistolice (dimensiunea infarctului) și de prezența și extinderea miocardului ischemic. [98] În analizele multivariate, WMSI s-a dovedit a fi un predictor mai puternic al rezultatelor decât majoritatea parametrilor clinici și hemodinamici. [6-8,99,100] O valoare mare WMSI identifică pacienții cu risc de mortalitate în spital, insuficiență cardiacă, aritmii maligne și șoc cardiogenic. [49] Sabia și colegii [49] au raportat că toți pacienții cu complicații în spital (de exemplu, șoc cardiogen, aritmii care pun viața în pericol, angina pectorală recurentă) au prezentat anomalii regionale de mișcare a peretelui pe ecografia lor inițială . Evaluarea ecocardiografică a FEVS prezice, de asemenea, prognosticul pe termen lung după infarct. Într-un studiu pe 512 pacienți post-IMA, urmăriți cu ecocardiograme la 11 zile și 1 an, zona VS și funcția sistolică au fost predictori puternici de deces și evenimente cardiace, iar prevenirea măririi ventriculare cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei a îmbunătățit rezultatele clinice cu o reducere a riscului relativ de 335%. [101] În studiul VALsartan In Acute Myocardial InfarcTion (VALIANT), FEVS globală și WMSI au fost predictori independenți ai rezultatului advers după un IAM. [102] LVEF global nu a furnizat informații de prognoză suplimentare în analiza multivariată dacă WMSI era deja în model, în timp ce WMSI și numărul total de segmente afectate au rămas semnificative, chiar și după ajustarea pentru LVEF global. În schimb, un WMSI scăzut poate identifica prospectiv pacienții cu risc scăzut după IM. O ecocardiogramă transtoracică de repaus sa dovedit, de asemenea, a fi un instrument mai bun decât ECG pentru a distinge extensia infarctului de ischemia recurentă și pentru a cuantifica cantitatea de miocard expusă riscului. [98 , 103] În timpul IAM, segmentele ventriculare neafectate sunt de obicei hiperdinamice ca mecanism compensator. Absența unei astfel de hiperkinezii compensatorii sugerează o boală coronariană multivasală și este asociată cu o incidență crescută a decesului, șoc cardiogen, progresie la o clasă Killip mai proastă și reinfarct. [48,49,104,105] Rolul prognostic al ecocardiografiei de stres este discutat ulterior.

Ecocardiografia este, prin urmare, un instrument util pentru stabilirea prognosticului la pacienții cu IAM. Cu cât FEVS este mai scăzută și cu cât volumele sunt mai mari, cu atât mortalitatea și morbiditatea sunt mai grave. White și asociații au raportat că pacienții post-IM cu FEVS mai mică de 40% și volumul sistolic final (ESV) mai mare de 130 ml au avut rate de supraviețuire la 5 ani de 65% și 52%, respectiv . [106] Studiul SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) a studiat incidența decesului cardiovascular și/sau a dilatării VS la o populație mare de supraviețuitori ai IAM, precum și impactul dilatației VS asupra formei și funcției camerei VS pe o perioadă de minimum 2 ani de urmărire. [107] În acest substudiu de ecocardiografie, infarctele mai mari au fost asociate cu distorsiunea formei VS și au prezis dilatarea progresivă a VS, VS.



disfuncție și moarte cardiacă. [108] Cu toate acestea, cele mai multe dintre aceste studii au fost efectuate în era pre-reperfuzie și tratamentul medical s-a îmbunătățit în mare măsură de atunci. Prin urmare, a fost reevaluată valoarea prognostică a unei determinări ecocardiografice inițiale a FEVS la pacienții care suferă o revascularizare coronariană rapidă în stadiul precoce al IAM.

Revascularizarea precoce limitează dimensiunea infarctului în miocardul pus în pericol, previne ischemia recurentă, reduce funcția disfuncției VS și remodelarea ulterioară a VS și scade mortalitatea la pacienții cu IAM. [109] Reperfuzia epicardică cu stentarea coronariană primară are succes la mai mult de 95% dintre pacienții cu IAM, cea mai mare parte ameliorării funcționale apar în decurs de 14 zile. [109-111] În procesul VALIANT, Solomon și colegii de muncă [110] a arătat că reperfuzia adecvată duce la o remodelare mai mică a VS (scăderea cu 7,4% a EDV la 90 de zile), dar dilatarea progresivă a VS a apărut la o treime dintre pacienți, în ciuda revascularizării reușite. Rezultate similare au fost raportate de Bolognese și colegii [111] și au fost atribuite fenomenului de no-reflow. Aceste rezultate evidențiază faptul că conceptul de reperfuzie de succes trebuie să includă nu numai permeabilitate epicardică precoce și susținută, ci și reperfuzie tisulară optimă. Ecocardiografia miocardică cu contrast este o metodă promițătoare pentru evaluarea fluxului sanguin miocardic și ar putea fi utilă în acest context.

ECOCARDIOGRAFIA DE STRESS

Ecocardiografia de stres la efort

Pentru pacienții care sunt capabili să efectueze un test de efort, se recomandă exercițiul mai degrabă decât stresul farmacologic, deoarece capacitatea de efort în sine este un predictor important al rezultatului. [112] Pot fi utilizate fie exerciții pe banda de alergare, fie pe bicicletă; sarcina de muncă și ritmul cardiac maxim atins sunt de obicei mai mari cu banda de alergare, în timp ce tensiunea arterială este mai mare cu exercițiile pe bicicletă în decubit dorsal. Dacă scopul ecocardiografiei exercițiului este doar evaluarea mișcării regionale a peretelui, exercițiul de rulare este de obicei preferat. Dacă se dorește informații suplimentare Doppler, exercițiul pe bicicletă permite evaluarea atât a mișcării peretelui regional, cât și a Doppler-ului în timpul exercițiului, în loc de imediat după pentru banda de alergare. [113] Ecocardiografia la efort este o tehnică bine stabilită pentru a detecta prezența și severitatea CAD, care poate fi utilă în special pentru pacienții cu un test de stres standard neconcludent. Precizia sa s-a dovedit a fi superioară celei a unui ECG de efort standard nonimaging. [114] Ecocardiografia de stres nu este recomandată în faza acută a unui SCA suspectat. La pacienții fără simptome în curs sau cu dureri toracice atipice, cu niveluri normale ale enzimelor cardiace în serie și ECG și o ecocardiogramă normală de repaus, ecocardiografia de efort poate fi efectuată în decurs de 24 de ore. Într-un studiu pe 95 de pacienți fără infarct miocardic anterior, sensibilitatea pentru identificarea CAD a ecocardiografiei de efort a fost de 80%, comparativ cu 42% pentru ECG de efort ($P < 0,001$) și specificitatea a fost de 87% și, respectiv, 74%. [115] Armstrong și asociații au raportat, de asemenea, rezultate similare. [116] După IAM, ecocardiografia de stres este efectuată pentru a documenta prezența, amploarea și severitatea anomaliilor de mișcare a peretelui într-un efort de a identifica un subgrup de pacienți cu risc crescut de ischemie recurentă, IM și deces. [117-119] La scurt timp după ce IMA a fost documentat, ecocardiografia de efort a crescut sensibilitatea de la 55% la 80% și specificitatea de la 65% la 95% pentru identificarea pacienților cu risc de noi evenimente ischemice în comparație cu exercițiul electrocardiografic standard. [118] Un studiu după IAM necomplicat a arătat o creștere de cinci ori a riscului la pacienții cu -ecocardiografie de stres pozitivă, în ciuda faptului că ECG de efort este pozitiv doar la un prag ridicat. [120]

Ecocardiografia de efort poate fi folosită și pentru a evalua prognosticul pe termen lung după IM. Într-un studiu, dovada unei anomalii noi sau agravate a mișcării peretelui la ecocardiografia de stres a fost asociată cu un risc relativ de 5,1 pentru evenimente cardiace sau revascularizare la 44 ± 11 luni. [121] Krivokapich și colegii [122] au descoperit că o anomalie inductibilă a mișcării peretelui la ecocardiografia de efort a prezis evenimente cardiace (IMA, revascularizare sau deces) în următoarele 12 luni, cu o specificitate de 86%. Majoritatea pacienților (80% până la 95%) fără evenimente majore pe o perioadă de urmărire pe termen lung nu au prezentat noi anomalii regionale în timpul ecocardiogramei inițiale de stres. [120.121.123] Un rezultat ecocardiografic de efort normal este asociat cu o rată anuală a evenimentelor de deces cardiac și IM nonfatal de mai puțin de 1%, echivalent cu cel al unei populații de vârstă și sex. [112] Acești pacienți nu necesită o evaluare diagnostică suplimentară decât dacă există o schimbare a stării clinice. [112] La pacienții cu IAM anterior, dezvoltarea anomaliilor de mișcare a peretelui regional induse de stres îndepărtate de zona infarctului s-a dovedit a fi predictivă pentru CAD multivasală, cu o sensibilitate de 77% și o specificitate de 95%, identificând o populație cu un prognostic mai prost. [117] O meta-analiză a lui Fleischmann și asociații [124] care a comparat ecocardiografia de efort cu tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) în diagnosticul CAD a arătat că ecocardiografia a avut o sensibilitate similară cu cea a imagistică SPECT de efort (85% vs. 87%), dar o specificitate mai mare (77% vs. 65%).

Ecocardiografia de stres farmacologic

La pacientii care nu pot face exercitii fizice se poate folosi o abordare farmacologica, cu dobutamina sau un vasodilatator (dipiridamol sau adenozina). Deși vasodilatatoarele pot avea avantaje pentru evaluarea perfuziei miocardice, dobutamina este preferată pentru evaluarea mișcării peretelui regional. [112]

Ecocardiografie de stres cu dobutamina

Dobutamina are un efect inotrop pozitiv la doze mici (5 până la 10 p g/kg/min), cu efecte inotrope și cronotrope suplimentare la doze mai mari. Creșterea tensiunii arteriale sistolice în timpul perfuziei poate fi mai pronunțată la pacienții hipertensivi în comparație cu pacienții normotensivi. Hipotensiunea arterială paradoxă poate fi observată ocazional și este cauzată de efectul vasodilatator al dobutaminei sau de obstrucția tranzitorie a tractului de ieșire, dar este rareori cauzată de ischemie. [125] Beta-blocantele pot atenua răspunsul fiziologic la dobutamina concurând la nivel de receptor și se recomandă reținerea acestora cu 24 de ore înainte de examinare atunci când este posibil din punct de vedere clinic. Printre pacienții cu rezultate normale de ecocardiografie de stres cu dobutamina (DSE), subgrupul la care frecvența cardiacă țintă nu este atinsă are o rată mai mare a evenimentelor cardiace. [126] În același studiu pe 3014 pacienți cu DSE normal și 6,3 ani de urmărire, vârsta, diabetul zaharat și eșecul de a atinge 85% ritm cardiac maxim estimat în funcție de vârstă au fost predictori independenți ai mortalității și evenimentelor cardiace. Pacienții cu toate aceste trei caracteristici au avut o probabilitate de 13% de evenimente cardiace în primul an și un risc mai mare pe parcursul urmăririi. [126] Pacienții cu DSE normal au o rată de evenimente puțin mai mare decât pacienții cu ecocardiografie normală de efort, deoarece pacienții care sunt capabili să facă efort tind să fie mai tineri și să aibă mai puține comorbidități. [112]

Există două indicații posibile pentru DSE după un SCA. Prima este demonstrarea viabilității miocardice într-o regiune hipocinetică sau akinetică, ceea ce sugerează că funcția sistemică regională se va îmbunătăți după revascularizare în cazul miocardului hibernat sau spontan la recuperarea după asomare. [65.127.128] Un răspuns bifazic la creșterea dozelor de dobutamina, caracterizat printr-o îngroșare sporită la doze mici (5 până la 10 pg /kg/min), indicând viabilitatea și deteriorarea îngroșării la doze mai mari (> 10 pg /kg/min), indicând ischemia, este cea mai precisă ecocardiografie.

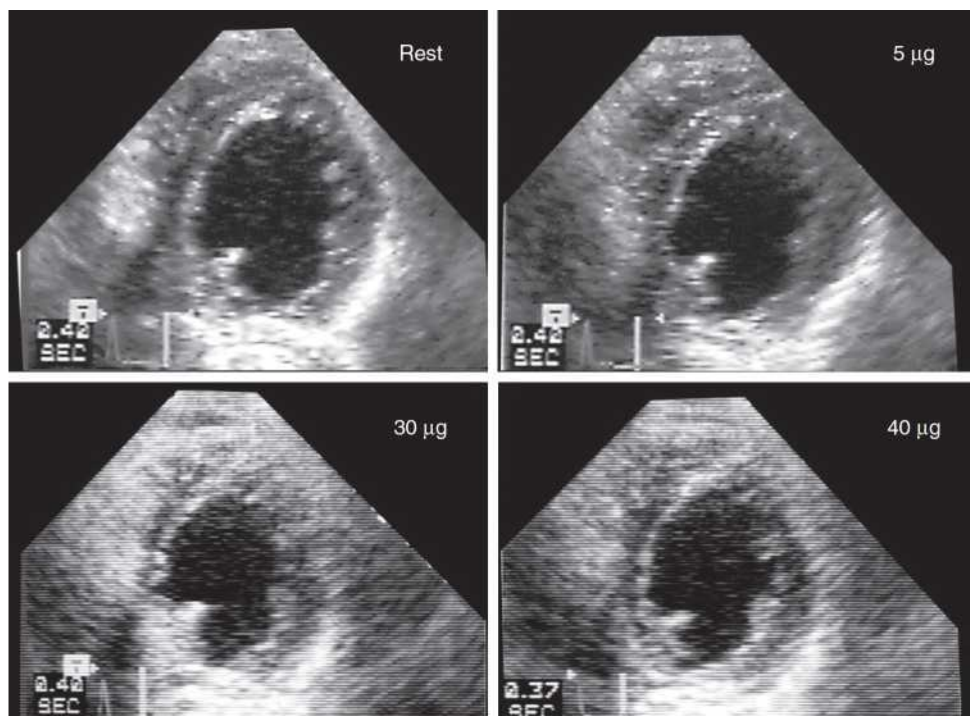


FIGURE 14-13 Dobutamine stress echocardiography shows a biphasic response with improvement of contraction in the inferior segment with a low dose of dobutamine (5 Þg/kg/min) and dyskinesia of the same segment at a higher dose (30 to 40 Þg/kg/min), showing myocardial viability and ischemia, respectively.

criteriu de detectare a miocardului viabil, dar hipoperfuzat (fig. 14-13). [129] Sensibilitatea DSE în prezicerea recuperării funcționale, care variază în funcție de protocolul utilizat, variază de la 71% la 97%, cu specificitatea variind de la 63% la 95%. [112] Sensibilitatea cea mai mare pentru detectarea viabilității este observată atunci când se ia în considerare îmbunătățirea ecocardiografiei cu doze mici de dobutamina ; cea mai mare specificitate este atinsă atunci când apare un răspuns bifazic. [112] Cu cât sunt mai viabile segmentele miocardice prezente, cu atât este mai mare probabilitatea de ameliorare a FEVS regională și globală după revascularizare. Valoarea DSE cu doze mici a fost comparată cu cea a imagistică de perfuzie SPECT pentru evaluarea viabilității miocardice. [129-131] Mai multe meta-analize și studii care compară ecocardiografia de stres cu imagistica cu radionuclizi au arătat că acestea oferă informații prognostice similare, [132-134.] cu sensibilitate și specificitate de 80% și 86% pentru ecocardiografie [135] și 84% și, respectiv, 77% pentru imagistica de perfuzie miocardică. [135]

A doua indicație pentru DSE în SCA este pentru evaluarea - prezenței, severității și extinderii ischemiei miocardice reziduale. [136-140] Greco și colegii de muncă [141] au demonstrat că o ecocardiogramă anormală de stres cu dobutamină predispusă la descărcare, obținută după IAM necomplicat, se dovedește a fi un predictor independent al rezultatului în analiza multivariată atunci când sunt incluse alte variabile clinice și de efort; este asociat cu un risc relativ de 5,5 pentru moarte cardiacă și IM la o urmărire medie de 17 ± 13 luni. Pentru aceasta indicatie, infuzia de dobutamina poate fi crescuta la 40 p g/kg/min. Sensibilitatea globală a variat de la 76% la 89% și specificitatea de la 70% la 95% pentru detectarea stenozelor semnificative (îngustarea diametrului arterial de 50%) pe angiografia coronariană. [105] Aceste valori sunt mai mari pentru detectarea bolii coronariene multivasale sau principale stângi. Boala multivasală detectată de DSE este un predictor mai bun al rezultatului clinic advers decât atunci când este identificată prin angiografia coronariană, un fenomen care a fost demonstrat anterior cu imagistica de perfuzie cu taliu-201. [142 , 143]

DTI miocardic în timpul DSE poate fi, de asemenea, utilizat pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului. Într-un studiu pe 92 de subiecți cu funcție anormală a ventriculului stâng în repaus după IAM, o creștere a vitezei de vârf de peste 1 cm/sec cu dobutamina în doză mică a fost un predictor al recuperării funcționale la 5 luni după un tratament adecvat. [144] În prezența blocului de ramură stângă (BLBB), DTI poate ajuta la identificarea corectă a pacienților cu BC severă, deoarece interpretarea DSE singură poate fi dificilă cu BBB. [145] Eșecul creșterii vitezei maxime sistolice și maxime diastolice precoce cu mai mult de 2,5 cm/sec la pacienții cu LBBB în timpul DSE a identificat CAD cu sensibilitate de 88% (pentru ambele) și specificitate de 90% și 87%, respectiv . DTI în timpul DSE poate fi, de asemenea, foarte util pentru evaluarea viabilității miocardice. [146] Patruzeci de pacienți cu CAD cronică și disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția medie de ejecție , 33% ± 11%) au fost supuși imagistică cu ^{18}F-fluorodeoxiglucoză (^{18}FDG) și DSE cu DTI. Sensibilitatea DSE pentru predicția viabilității s-a îmbunătățit de la 75% la 87% când s-a efectuat DTI (*P* < 0,05), fără nicio modificare a specificității (51% și 52%). Astfel, sensibilitatea și specificitatea DTI sunt superioare evaluării vizuale a viabilității miocardice. De remarcat, sensibilitatea și specificitatea DSE pentru detectarea viabilității variază de la 71% la 97% și, respectiv, 63% la 95%, conform documentului de recomandări ASE din 2007. [112]

În miocardul normal, deformarea și rata de deformare se comportă diferit în timpul stimulării inotrope. [147] SR crește odată cu creșterea dozelor de dobutamina, în timp ce tulpina crește inițial și apoi scade odată cu frecvența cardiacă mai mare. Prin urmare, SR este mai validat decât tulpina în timpul DSE. Miocardul stupefiat, segmentele ventriculare ischemice și infarctul nontrans mural au efort, SR și îngroșare postsistolice mai mari decât necroza transmurală. [148] SRI determinat în timpul DSE conține informații suplimentare de prognostic independente decât cele oferite doar de WMSI. [149] Hoffmann și colegii [150] au studiat sensibilitatea și specificitatea SRI în comparație cu tomografia cu emisie de pozitroni cu ^{18}FDG

(PET) pentru viabilitate și au demonstrat o sensibilitate de 83% și o specificitate de 84%, care este superioară numai DSE bidimensională. Descoperiri similare au fost confirmate și de ei și de alții. [148, 151-154]

MCE poate fi efectuată și în timpul ecocardiografiei de stres . Wei și asociații [155] au comparat utilitatea MCE de stres cu dipiridamol cu tehnețiu-99m sestamibi SPECT pentru detectarea bolii coronariene într-un studiu de fază II. Concordanța globală între cele două metode a fost de 84% (cu o valoare kappa de 0,63). Într-un alt studiu pe 158 de pacienți consecutivi cu durere toracică și posibil SCA, DSE cu MCE a arătat o sensibilitate de 92%, specificitate de 77% și o acuratețe de 88% pentru detectarea unei stenoze coronariene mai mare de 50%. [156] Mai mult, această tehnică a fost un predictor independent al rezultatului la pacienții cu SCA suspectat sau dovedit, iar imaginile au fost inadecvate în doar 3% din cazuri. Într-un alt studiu pe 100 de pacienți supuși ecocardiografiei exercițiului pe bicicletă în decubit dorsal sau pe bandă de alergare, MCE și anomaliile de mișcare a peretelui (WMA) au fost evaluate simultan în timp real. [157] Combinația de WMA și MCE s-a corelat bine cu SPECT și este o adăugare importantă promițătoare la ecocardiografia de stres convențională.

Ecocardiografie de stres vasodilatatoare

Dipiridamolul crește nivelul local de adenozină prin inhibarea recaptării în celulele endoteliale. Se crede că mecanismul de acțiune al dipiridamolului ca agent pentru detectarea ischemiei este un furt coronarian, în care arterele normale răspund printr-o dilatare maximă, în timp ce arterele cu stenoză semnificativă au un răspuns redus, ceea ce duce la eterogenitatea fluxului. [158] Vasodilatația sistemică indusă de dipiridamol și creșterea compensatorie a frecvenței cardiace pot duce, de asemenea, la o creștere modestă a necesarului miocardic de oxigen. La pacienții cu infarct miocardic, sensibilitatea ecocardiografiei de stres cu dipiridamol este de 68% și specificitatea de 100% pentru detectarea ischemiei miocardice la distanță comparativ cu angiografia coronariană. [159, 160] Într-un studiu, ecocardiografia de stres cu dipiridamol a avut o sensibilitate și o specificitate mai mare decât ecocardiografia la stres la efort. [159] Într-un alt studiu pe 925 de pacienți evaluați cu ecocardiografie cu dipiridamol în cadrul post-IM, prezența ischemiei și momentul de debut au fost predictori importanți ai decesului și a altor evenimente cardiace. [158] Sa raportat că utilizarea unei doze mari de dipiridamol (0,84 mg/kg) crește sensibilitatea testului (74% până la 83%) fără a-i reduce specificitatea, dar a fost asociată cu o incidență mai mare a reacțiilor adverse (greață, cefalee, înroșire, dispnee). [159, 161] În cele din urmă, studii mici cu ecocardiografie de stres cu adenozină au arătat o sensibilitate globală de 74% pentru detectarea bolii multivasale și doar 39% pentru detectarea bolii cu un singur vas, comparativ cu DSE. [162] Stresul cu adenozină este utilizat pentru a evalua perfuzia miocardică cu MCE, dar nu a fost utilizat pe scară largă ca instrument clinic.

În rezumat, există un nivel comparabil de acuratețe pentru identificarea CAD cu ecocardiografie de stres și tehnici de imagistică nucleară. Ecocardiografia poate fi mai puțin sensibilă la grade ușoare de ischemie, dar este mai specifică. Deși ecocardiografia de stres farmacologic poate părea a fi o abordare mai elegantă, ecocardiografia de efort pe banda de alergare oferă informații clinice importante prin combinarea evaluării consumului de energie cu tehnica imagistică. La pacienții cu imagini transtoracice suboptime, a fost efectuată TEE cu dobutamina și pare a fi un instrument de încredere pentru detectarea ischemiei și evaluarea viabilității. [163] Disponibilitatea comparării alăturate a imaginilor de odihnă și stres cu dezvoltarea digitalizării a îmbunătățit semnificativ capacitatea de a recunoaște anomaliile de mișcare a peretelui regional induse de stres. Introducerea armonicilor tisulare, care oferă o calitate mult mai bună a imaginii și o definiție endocardică , în special la pacienții care sunt dificil de evaluat din punct de vedere tehnic, a îmbunătățit în continuare acuratețea în identificarea anomaliilor de mișcare a peretelui. Avantajele ecocardiografiei de stres în comparație cu alte tehnici includ timp mai scurt de imagistică, lipsa radiațiilor ionizante, portabilitatea, disponibilitatea imediată a rezultatelor, costul mai mic și disponibilitatea altor informații despre dimensiunea și funcția camerei, grosimea peretelui, funcția valvulară, efuziunea pericardică și boala rădăcinii aortice. [112]

Ecocardiografia 3D este în prezent investigată împreună cu alte modalități ecocardiografice pentru a spori sensibilitatea și specificitatea pentru detectarea ischemiei miocardice. Achiziția imagistică 3DE în timpul efortului și ecocardiografia de stres farmacologic este mai rapidă decât în 2DE, cu cel puțin aceeași specificitate, sensibilitate și precizie în comparație cu angiografia. [164, 165] Fezabilitatea și achiziția de imagini rămân încă o provocare în timpul ecocardiografiei la efort, în comparație cu stresul farmacologic. [166] De asemenea, sunt investigate ecocardiografia 3D a deformarii și a ratei deformare. [167]

ECOCARDIOGRAFIE TRANSESOFAGIANĂ ŞI SINDROME CORONARIE ACUTE

ETE este o alternativă utilă atunci când abordarea transtoracică este dificilă din punct de vedere tehnic și oferă imagini suboptime sau nediagnostice, așa cum poate fi cazul pacienților obezi, pacienților cu boli pulmonare sau pacienților cu intervenții chirurgicale cardiotoracice recente. Evaluarea funcției ventriculare regionale și globale poate fi efectuată cu TEE în repaus sau cu stres, folosind perfuzie de dobutamina sau stimulare cardiacă. Detectarea și evaluarea detaliată a complicațiilor mecanice ale unui IM acut, cum ar fi un mușchi papilar rupt sau un defect de sept ventricular (vezi Fig. 14-10), sunt de asemenea posibile cu ETE. [168] Insuficiența mitrală secundară ischemiei sau infarctului este o constatare frecventă la pacienții cu SCA, dar ocazional este dificil de determinat severitatea sau mecanismul ei exact cu ecocardiografia transtoracică. [169, 170] TEE oferă informații suplimentare, cu implicații terapeutice importante, mai ales dacă se ia în considerare repararea valvei mitrale. ETE poate fi, de asemenea, utilă pentru pacienții cu SCA și fibrilație atrială (indiferent dacă este cauza sau efectul ischemiei), mai ales dacă durata acesteia din urmă este necunoscută și răspunsul ventricular este dificil de controlat. ETE este o metodă fiabilă și sigură de a evalua prezența unui tromb intracardiac înainte de efectuarea cardioversiei în acest cadru. Ocazional, o suspectare de embolism în cursul unui SCA poate reprezenta o indicație pentru TEE. În cele din urmă, ETE poate ajuta și la excluderea disecției aortice la pacienții cu durere toracică acută de origine incertă (vezi Fig. 14-6). [171]

VIZUALIZARE DIRECTA A ARTERELE CORONARE

Ecocardiografia transtoracică poate vizualiza doar o porțiune din arterele coronare descendente anterioare stângi principale și proximale stângi la aproximativ 60% până la 70% dintre pacienții adulți. [172, 173] O vizualizare îmbunătățită a arterelor coronare este posibilă cu TEE. Yoshida și colegii de muncă [174] au raportat o sensibilitate de 91% și o specificitate de 100% pentru detectarea îngustării coronariene principale stângi proximale semnificative (> 50% stenoză cu diametrul) cu ETE biplan comparativ cu angiografia . TEE multiplan permite vizualizarea îmbunătățită a lungimii extinse ale arterelor coronare (Fig. 14-14). Tardif și colegii săi au arătat că artera coronariană principală stângă cu bifurcația sa ar putea fi vizualizată la toți pacienții cu o sensibilitate de 100% pentru detectarea îngustarii coronariene în comparație cu angiografia. [175] Segmentele proximale și medii ale arterei coronare descendente anterioare stângi au fost



FIGURA 14-14 Ecocardiografia transesofagiană arată fluxul în artera coronară principală stângă (LM) și bifurcația acesteia, artera descendentă anterioară stângă (LAD) și artera circumflexă (CX).

vizualizate în 69% și 31%, segmentele proximale și medii ale arterei circumflexe în 80% și 51% și segmentele corespunzătoare ale arterei coronare drepte la 84% și 16% dintre pacienți.

ECOGRAFIE ȘI ACUTĂ SIndroame coronariene

Ultrasunete intravasculare

Imagistica cu ultrasunete intravasculare (IVUS) folosește traductoare miniaturizate la vârfurile cateterelor pentru a furniza imagini tomografice ale arterelor coronare. [175, 176] Angiografia coronariană, abordarea tradițională utilizată pentru evaluarea CAD, are limite bine cunoscute. Oferă o perspectivă plană a lumenului arterial coronar și nu a peretelui, totuși ateroscleroza este în primul rând o boală a peretelui arterial. Severitatea stenozei poate fi subestimată prin angiografie deoarece segmentul de referință cu care este comparată stenoza poate fi implicat în procesul aterosclerotic difuz (Fig. 14-15). [177] În schimb, IVUS oferă imagini în secțiune transversală ale lumenului și peretelui arte rial, permițând nu numai determinarea dimensiunilor și arhitecturii lumenului, ci și evaluarea compoziției, morfologiei și volumului plăcilor, care sunt determinanți majori ai expresiei clinice a aterosclerozei coronariene. Un studiu efectuat pe pacienți cu artere coronare angiografice ușor bolnave a arătat că jumătate dintre aceștia au avut îngustari de 50% din mai mult la IVUS. [178]

Examenul IVUS are aplicații în cadrul SCA, cum ar fi pentru evaluarea suspectului de CAD principal stâng atunci când îndoielile persistă după angiografie. [179] Alte leziuni ambigue pe angiografie pot fi, de asemenea, clarificate cu IVUS, cum ar fi leziunile de bifurcație de severitate necunoscută și stenoza problematică vizualizate doar într-o singură proiecție angiografică. IVUS este utilă pentru pacienții cu dureri toracice recurente după PCI pentru a determina dacă este prezentă o îngustare semnificativă sau a apărut o problemă tehnică (de exemplu, disecție persistentă care limitează fluxul, desfășurarea insuficientă a stentului, subdimensionarea stentului) în vasul dilatat.

Ecografia brahiala

Endoteliul vascular modulează tonusul vaselor prin eliberarea diferitelor substanțe active, cel mai important fiind oxidul nitric (NO). Disfuncția endotelială, care are ca rezultat o disponibilitate redusă de NO, perturbă echilibrul reglator protector și în cele din urmă contribuie la aterogeneză, progresia CAD și, eventual, evenimente coronariene acute. [180] Evaluarea funcției endoteliale poate fi efectuată neinvaziv utilizând examinarea cu ultrasunete de înaltă rezoluție a arterei brahiale sau angiografică prin evaluarea directă a arterelor coronare.

Anderson și colegii de muncă [181] au arătat că funcția endotelială măsurată la nivelul arterei brahiale se corelează strâns cu cea din arterele coronare. În timpul examinării cu ultrasunete a arterei brahiale, funcția endotelială este evaluată prin compararea diametrului arterial la momentul inițial cu cel din timpul hiperemiei induse de creșterea bruscă a

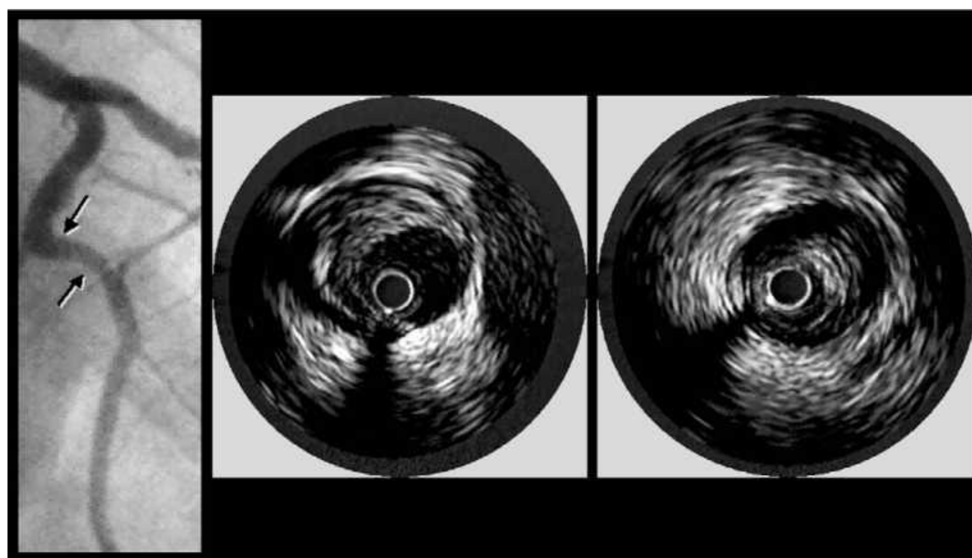


FIGURE 14-15 Angiographic *(left panel)* underestimation of the severity of coronary artery disease, revealed by intravascular ultrasound *(center and right panels).* There is mild angiographic luminal narrowing *(distal arrow)* when the lesion is compared with a pseudonormal reference segment *(proximal arrow).* On intravascular ultrasound, the reference segment shows significant plaque burden *(central panel),* and the severity of the target lesion *(rightpanel)* is better appreciated.

 fluxul arterial la eliberarea ocluziei induse de manșetă. Folosind această tehnică, Esper și colegii [182] au demonstrat că pacienții cu SCA prezintă disfuncție endotelială care persistă după stabilizare inițială. Numeroase studii au arătat că factorii de risc pentru CAD afectează funcția endotelială și că tratamentul lor este asociat cu o îmbunătățire a vasodilatației dependente de endoteliu. În studiul Reducere a colesterolului în ischemia și funcția endoteliului (RECIFE), terapia de scădere a colesterolului a început devreme după internare la pacienții cu SCA a îmbunătățit rapid funcția endotelială cu doar 6 săptămâni de tratament. [183] La pacienții cu SCA, s-a demonstrat că afectarea funcției endoteliale se corelează cu niveluri crescute de proteină C reactivă și se rezolvă cu normalizarea markerilor de inflamație sistemică în timp. [184]

CONCLUZII

Ecocardiografia de odihnă și de stres este utilă în departamentul de urgență pentru diagnosticarea pacienților cu dureri toracice. Ecocardiografia oferă, de asemenea, informații importante despre funcția ventriculară sistolică și diastolică la pacienții cu SCA. Evaluarea ischemiei reziduale și a viabilității miocardice după SCA se poate face cu ecocardiografie de stres și cu tehnici mai noi, cum ar fi DTI și SRI. Aceste tehnici sunt, de asemenea, disponibile pentru o mai bună evaluare cantitativă a funcției globale și regionale ale VS în timpul SCA. IVUS poate completa evaluarea angiografică coronariană la pacienții selectați, cum ar fi cei cu leziuni ambigue în artera coronară principală stângă, la bifurcații sau în alte locuri. Evaluarea viabilității miocardice și a perfuziei cu MCE este o altă abordare emergentă, cu o corelație excelentă cu imagistica cu radionuclizi, care are potențialul de a extinde în continuare utilizarea ultrasunetelor cardiace. Ecocardiografia ar trebui să fie o parte integrantă a evaluării diagnostice și prognostice a pacienților cu SCA.

REFERINȚE

1. Theroux P, Ross Jr, Franklin D și colab.: Funcția miocardică regională la câinele conștient în timpul ocluziei coronariene acute și răspunsurile la morfină, propranolol, nitroglicerină și lidocaină. Circulation 1976;53:302-314.
2. Zabalgoitia M, Ismaeil M: Utilizarea diagnostică și prognostică a ecoului de stres în sindroamele coronare acute, inclusiv imagistica departamentului de urgență. Ecocardiografie 2000;17:479-493.
3. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS și colab: Ecocardiografie transversală în infarctul miocardic acut: Detectarea și localizarea asinergiei ventriculare stângi regionale. Circulation 1979;60:531-538.
4. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al: Segmentarea și nomenclatura miocardică standardizate pentru imagistica tomografică a inimii: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Comitetul de imagistică cardiacă al Consiliului pentru Cardiologia Clinică al Asociației Americane a Inimii. Circulation 2002;105:539-542.
5. Oh JK, Gibbons RJ, Christian TF și colab.: Corelația anomaliilor de mișcare a peretelui regional detectate prin ecocardiografie bidimensională cu defectul de perfuzie determinat prin imagistica cu technețiu 99m sestamibi la pacienții tratați cu terapie de reperfuzie în timpul infarctului miocardic acut. Am Heart J 1996;131:32-37.
6. Berning J, Steensgaard-Hansen F: Estimarea timpurie a riscului prin determinarea ecocardiografică a indicelui de mișcare a peretelui într-o populație neselectată cu infarct miocardic acut. Am J Cardiol 1990;65:567-576.
7. Kan G, Visser CA, Koolen JJ, Dunning AJ: Valoarea predictivă pe termen scurt și lung a scorului de mișcare a peretelui de admitere în infarctul miocardic acut. Un studiu cardiografic ecografic transversal pe 345 de pacienți. Br Heart J 1986;56:422-427.
8. Galasko GI, Basu S, Lahiri A, Senior R: O comparație prospectivă a indicelui scorului de mișcare a peretelui ecocardiografic și a fracțiunii de ejecție a radionuclizilor în prezicerea rezultatului în urma infarctului miocardic acut. Heart 2001;86:271-276.
9. Rich S, Sheikh A, Gallastegui J, și colab: Determinarea fracției de ejecție a ventriculului stâng prin estimarea vizuală în timpul ecocardiografiei bidimensionale în timp real. Am Heart J 1982;104:603-606.
10. Tei C: Noul indice non-invaziv pentru funcția ventriculară combinată sistolică și diastolică . J Cardiol 1995;26:135-136.
11. Poulsen SH, Jensen SE, Nielsen JC și colab.: Modificări în serie și implicații prognostice ale unui indice Doppler derivat al performanței miocardice sistolice și diastolice ventriculare stângi combinate în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 2000;85:19-25.
12. Yuasa T, Otsuji Y, Kuwahara E și colab.: Predicția noninvazivă a complicațiilor cu infarctul miocardic acut anteroseptal prin indicele Tei ventricular stâng. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:20-25.
13. Simonson JS, Schiller NB: Coborârea bazei ventriculului stâng: Un indice ecocardiografic al funcției ventriculului stâng. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:25-35.
14. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM și colab.: Utilitatea excursiei sistolice a anulului mitral ca indice al funcției sistolice a ventriculului stâng. Am J Cardiol 1991; 67:222-224.
15. Pandian NG, Kerber RE: Ecocardiografia bidimensională în stenoza coronară experimentală. I. Sensibilitate și specificitate în detectarea dischinezei miocardice tranzitorii: comparație cu sonomicrometre. Circulation 1982;66:597-602.
16. Haendchen RV, Wyatt HL, Maurer G și colab.: Cuantificarea funcției cardiace regionale prin ecocardiografie bidimensională. I. Modele de contracție în ventriculul stâng normal. Circulation 1983;67:1234-1245.
17. Ascah KJ, Gillam LD, Davidoff R și colab.: Evoluția secvenței de contracție temporală după infarct miocardic experimental acut. J Am Coll Cardiol 1989;13:730-736.
18. Gillam LD, Hogan RD, Foale RA și colab: O comparație a metodelor ecocardiografice cantitative pentru delimitarea mișcării anormale a peretelui indusă de infarct. Circulation 1984;70:113-122.
19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7:79-108.
20. Parisi AF, Moynihan PF, Feldman CL, Folland ED: Abordări ale determinării volumului ventriculului stâng și fracției de ejecție prin ecocardiografie bidimensională în timp real . Clin Cardiol 1979;2:257-263.
21. Qin JX, Shiota T, Thomas JD: Determinarea volumului ventriculului stâng, a fracției de ejecție și a masei miocardice prin ecocardiografie tridimensională în timp real. Ecocardiografie 2000;17:781-786.
22. Gopal AS, Chukwu EO, Mihalatos DG și colab: Structura și funcția ventriculului stâng pentru stratificarea riscului de infarct postmiocardic și insuficiență cardiacă prin ecocardiografie tridimensională. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:949-958.
23. Vogel M, Cheung MM, Li J și colab.: Evaluarea neinvazivă a relațiilor de frecvență a forței ventriculare stângi folosind accelerația izovolumică derivată din Doppler tisular: validarea într-un model animal. Tiraj 2003;107:1647-1652.
24. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW: Imagistica cantitativă a țesuturilor Doppler pentru evaluarea vitezelor miocardice regionale în timpul ischemiei și reperfuziei tranzitorii. Am Heart J 1996;132:721-725.
25. Yuda S, Inaba Y, Fujii S și colab.: Evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng folosind funcția sistolica pe axa lungă este independentă de calitatea imaginii: Un studiu al imagisticii Doppler a țesuturilor și ecocardiografiei în mod m. Ecocardiografie 2006;23:846-852.
26. Mirsky I, Parmley WW: Evaluarea rigidității elastice pasive pentru mușchiul cardiac izolat și inima intactă. Circ Res 1973;33:233-243.
27. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S și colab.: Funcția sistolică miocardică regională în timpul ischemiei miocardice acute evaluată prin ecocardiografie Doppler cu tulpină. J Am Coll Cardiol 2001;37:726-730.
28. Kaufmann BA, Wei K, Lindner JR: Ecocardiografie de contrast. Curr Prob Cardiol 2007;32:51-96.
29. Crouse LJ, Cheirif J, Hanly DE și colab.: Opacificarea și îmbunătățirea delimitării granițelor la pacienții cu definiție suboptimă a graniței endocardice în ecocardiografia de rutină : Rezultatele studiului multicentric Albunex de fază III. J Am Coll Cardiol 1993;22:1494-1500.
30. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, et al: Cuantificarea fluxului sanguin miocardic cu distrugerea indusă de ultrasunete a microbulelor administrate ca o perfuzie venoasă constantă. Circulation 1998;97:473-483.
31. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, și colab: Ecocardiografia de contrast miocardic versus tromboliza în scorul de infarct miocardic la pacienții care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri toracice și o electrocardiogramă nediagnostică. J Am Coll Cardiol 2005;46:920-927.
32. Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U: Implicațiile clinice ale lipsei refluxului demonstrate cu microbule intravenoase care conțin perfluorocarbon după restabilirea fluxului de trombolize în infarctul miocardic (TIMI) 3 la pacienții cu infarct miocardic acut. Am J Cardiol 1998;82:1173-1177.
33. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, et al: Predicția prognosticului pe termen scurt și intermediar al pacienților cu infarct miocardic acut utilizând ecocardiografia miocardică de contrast la o zi după recanalizare. J Am Coll Cardiol 1998;32:890-897.
34. Okamura A, Ito H, Iwakura K și colab.: Efectul hiperemiei reactive după recanalizarea coronariană asupra reperfuziei țesutului miocardic prin tromboliza în gradul de flux al infarctului miocardic în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 2006;97:617-623.
35. Janardhanan R, Swinburn JM, Greaves K, Senior R: Utilitatea ecocardiografiei miocardice de contrast folosind imagistica continuă de putere scăzută timpurie după infarctul miocardic acut pentru a prezice recuperarea funcțională tardivă a ventriculului stâng. Am J Cardiol 2003; 92:493-497.
36. Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M și colab.: Evaluarea disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng în timpul ischemiei miocardice tranzitorii produse de angioplastie. J Am Coll Cardiol 1987;10:748-755.
37. Tardif JC, Rouleau JL: Disfuncție diastolică. Can J Cardiol 1996;12:389-398.
38. Poulsen SH: Aspecte clinice ale funcției diastolice ventriculare stângi evaluate prin ecocardiografie Doppler în urma infarctului miocardic acut. Dan Med Bull 2001;48: 199-210.
39. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JG Jr: Utilizarea manevrei Valsalva pentru a demasca anomaliile funcției diastolice ventriculare stângi prin ecocardiografie Doppler la pacienții cu boală coronariană sau hipertensiune arterială sistemică. Am J Cardiol 1991; 68:515-519.
40. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP: Utilitatea modificării preîncărcării în evaluarea presiunii de umplere a ventriculului stâng prin ecocardiografie Doppler: un studiu simultan de cateterism și ecocardiografie Doppler. J Am Coll Cardiol 1997;30:459-467.
41. Masuyama T, Kodama K, Nakatani S și colab.: Efectele modificărilor stenozei coronariene asupra umplerii diastolice a ventriculului stâng evaluate cu ecocardiografie Doppler pulsată. J Am Coll Cardiol 1988;11:744-751.

42. Wind BE, Snider AR, Buda AJ și colab.: Evaluarea Doppler în pulsație a umplerii diastolice a ventriculului stâng în boala arterei coronare înainte și imediat după angioplastia coronariană. Am J Cardiol 1987;59:1041-1046.
43. Mohler ER, 3rd, Ryan T, Segar DS, et al: Utilitatea clinică a nivelurilor troponinei T și ecocardiografie în departamentul de urgență. Am Heart J 1998;135(Pt 1): 253-260.
44. Norell M, Lythall D, Coghlan G și colab.: Valoarea limitată a electrocardiogramei de repaus în evaluarea pacienților cu durere toracică cu debut recent: lecții de la o clinică de durere toracică. Br Heart J 1992;67:53-56.
45. Roberts R, Fromm RE: Managementul sindroamelor coronariene acute pe baza stratificării riscului prin markeri biochimici: o idee al cărei timp a venit. Circulation 1998;98:1831-1833.
46. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP: Diagnosticele ratate de infarct miocardic acut în departamentul de urgență: Rezultatele unui studiu multicentric. Ann Emerg Med 1993;22:579-582.
47. Stewart WJ, Douglas PS, Sagar K și colab.: Ecocardiografia în medicina de urgență: o declarație de politică a Societății Americane de Ecocardiografie și a Colegiului American de Cardiologie. Grupul de lucru pentru ecocardiografie în medicina de urgență al Societății Americane de Ecocardiografie și Comitetele Executive de Ecocardiografie și Tehnologie și Practică ale Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 1999;33:586-588.
48. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ și colab: Utilitatea ecocardiografiei bidimensionale pentru detectarea imediată a ischemiei miocardice în camera de urgență. Am J Cardiol 1990;65:687-691.
49. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA și colab: Valoarea anomaliei de mișcare a peretelui regional în diagnosticul de urgență al infarctului miocardic acut. Un studiu prospectiv folosind ecocardiografia bidimensională. Circulation 1991;84(Suppl 3):I85- I92.
50. Sasaki H, Charuzi Y, Beeder C și colab: Utilitatea ecocardiografiei pentru evaluarea timpurie a pacienților cu dureri toracice nediagnostice. Am Heart J 1986;112:494-497.
51. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC și colab: Un centru rapid de diagnostic și tratament pentru pacienții cu dureri în piept în departamentul de urgență. Ann Emerg Med 1995;25: 1-8.
52. Kontos MC, Arrowood JA, Jesse RL și colab.: Comparație între ecocardiografia bidimensională și imagistica de perfuzie miocardică în departamentul de urgență la pacienții cu posibilă ischemie miocardică. Am Heart J 1998;136(Pt 1):724-733.
53. Colon PJ 3rd, Guarisco JS, Murgo J, Cheirif J: Utilitatea ecocardiografiei de stres în triajul pacienților cu dureri toracice atipice din departamentul de urgență. Am J Cardiol 1998;82:1282-1284.
54. Kontos MC, Arrowood JA, Paulsen WH, Nixon JV: Ecocardiografia precoce poate prezice evenimente cardiace la pacienții din departamentul de urgență cu dureri toracice. Ann Emerg Med 1998;31:550-557.
55. Fleischmann KE, Goldman L, Robiolio PA și colab: Corelații ecocardiografice ale supraviețuirii la pacienții cu durere toracică. J Am Coll Cardiol 1994;23:1390-1396.
56. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al: ACC/AHA/ASE 2003 update guideline for the clinical application of echocardiography: summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Prac tice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Clinical Application Guidelines for the Echocardiography Guidelines for the 1997 Clinical Application Guidelines for the 1997 Guidelines for the Echocardiography Guidelines for the 1997 Guidelines of Echocardiography Guidelines for the 1997 Guidelines for the 1997 Guidelines of Echocardiography Guidelines for the 1997 Guidelines for the 1997 Guidelines of Echocardiography Guidelines for the 1997 Guidelines for the 1997 Guidelines of Echocardiography Guidelines for the 1997 Guidelines of Echocardiography Guidelines). Circulation 2003;108:1146-1162.
57. Romano S, Dagianti A, Penco M, et al: Utilitatea ecocardiografiei în evaluarea prognostică a infarctului miocardic non-Q-wave. Am J Cardiol 2000;86(4A): 43G-45G.
58. Siu SC, Weyman AE, Picard MH: Echo-Doppler în managementul infarctului miocardic acut fără undă Q. Am J Card Imaging 1992;6:119-126.
59. Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GM, Mason SJ: Recunoașterea ecocardiografică bidimensională a leziunii miocardice la om: comparație cu studiile postmortem. Circulation 1981;63:401-408.
60. Pandian NG, Skorton DJ, Collins SM și colab.: Pragul de mărime a infarctului miocardic pentru detecția ecocardiografică bidimensională: Sensibilitatea îngroșării peretelui sistolic și a anomaliilor de mișcare endocardică în infarctele mici versus mari. Am J Cardiol 1985;55:551-555.
61. Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, et al: Ecocardiografie bidimensională și dimensiunea infarctului: Relația dintre mișcarea peretelui regional și îngroșarea în măsura infarctului miocardic la câine. Circulation 1981;63:739-746.
62. Pandian NG, Kieso RA, Kerber RE: Ecocardiografia bidimensională în stenoza coronariană experimentală. II. Relația dintre subțierea peretelui sistolic și perfuzia miocardică regională în stenoza coronariană severă. Tiraj 1982;66: 603-611.
63. Pandian NG, Koyanagi S, Skorton DJ și colab.: Relații între anomaliile de îngroșare a peretelui cardiografic eco 2-dimensional, dimensiunea infarctului miocardic și zona de risc coronarian în miocardul normal și hipertrofiat la câini. Am J Cardiol 1983;52: 1318-1325.
64. Kloner RA, Jennings RB: Consecințele ischemiei scurte: uimire, precondiționare și implicațiile lor clinice: Partea 2. Circulație 2001;104:3158-3167.
65. Smart SC, Sawada S, Ryan T, et al: Ecocardiografia cu doze mici de dobutamina detectează disfuncția reversibilă după terapia trombolitică a infarctului miocardic acut. Circulation 1993;88:405-415.
66. Heger JJ, Weyman AE, Wann LS, et al: Analiza ecocardiografică transversală a extinderii asinergiei ventriculare stângi în infarctul miocardic acut. Circulation 1980;61:1113-1118.
67. Porter A, Strasberg B, Vaturi M, et al: Corelation between electrocardiographic subtips of anterior myocardial infarct and regional anomalies of wall motion. Coron Artery Dis 2000;11:489-493.
68. Young E, Cohn PF, Gorlin R și colab.: Diagnostic vectorcardiografic și corelație electrocar diografică în asinergia ventriculară stângă din cauza bolii coronariene. I. Asinergie severa a segmentelor anterioare si apicale. Circulation 1975;51:467-476.
69. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL și colab: Inexactitatea diferitelor criterii electrocardiografice propuse în diagnosticul infarctului miocardic apical - o revizuire critică. Eur Heart J 1989;10:880-886.
70. Errichetti A, Homma S, Guyer D: Limitări ale electrocardiogramei cu 12 derivații în predicția disfuncției apicale segmentare: comparație cu disfuncția apicală prin ecocardiografie 2-D. Circulation 1987;76:226. Abstract.
71. Otto CM, Stratton JR, Maynard C, și colab: Evaluarea ecocardiografică a mișcării peretelui segmentar precoce și târziu după terapia trombolitică în infarctul miocardic acut: Procesul de urgență al activatorului de plasminogen de țesut de la Western Washington. Am J Cardiol 1990;65:132-138.
72. Picard MH, Wilkins GT, Ray PA, Weyman AE: Modificări progresive ale structurii și funcției ventriculare în timpul anului după infarctul miocardic acut. Am Heart J 1992;124:24-31.
73. Hochman JS, Choo H: Limitarea expansiunii infarctului miocardic prin reperfuzie independentă de salvarea miocardică. Circulation 1987;75:299-306.
74. Force T, Kemper A, Leavitt M, Parisi AF: Reducerea acută a expansiunii infarctului funcțional cu reperfuzie coronariană tardivă: Evaluare cu ecocardiografie bidimensională cantitativă. J Am Coll Cardiol 1988;11:192-200.
75. Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, et al: Perfuzia arterei infarctului și modificările volumului ventricularului stâng în luna după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1987;9:989-995.
76. Siu SC, Nidorf SM, Galambos GS, et al: Efectul permeabilității tardive a arterei coronare legate de infarct asupra morfologiei ventriculului stâng și a funcției regionale după trombolie . Am Heart J 1992;124:265-272.
77. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al: Incidența, momentul și valoarea prognostică a formării anevrismului ventricular stâng după infarctul miocardic: un studiu ecocardiografic prospectiv, în serie, pe 158 de pacienți. Am J Cardiol 1986;57:729-732.
78. Meizlish JL, Berger HJ, Plankey M și colab.: Formarea anevrismului ventricular stâng funcțional după infarctul miocardic transmural anterior acut. Incidență, istorie naturală și implicații prognostice. N Engl J Med 1984;311:1001-1006.
79. Catherwood E, Mintz GS, Kotler MN și colab.: Recunoașterea ecocardiografică bidimensională a pseudoanevrismului ventricular stâng. Circulation 1980;62:294-303.
80. Ammash NM, Warnes CA: Defecte septului ventricular la adulți. Ann Intern Med 2001;135:812-824.
81. Kishon Y, Iqbal A, Oh JK, et al: Evoluția modalităților ecocardiografice în detectarea defectului de sept ventricular post infarct miocardic și a rupturii mușchilor papilari: Studiu pe 62 de pacienți. Am Heart J 1993;126(Pt 1):667-675.
82. Helmcke F, Mahan EF 3rd, Nanda NC, et al: Ecocardiografia bidimensională și cartografierea fluxului de culoare Doppler în diagnosticul și prognosticul rupturii septului ventricular. Circulation 1990;81:1775-1783.
83. Bansal RC, Eng AK, Shakudo M: Rolul ecocardiografiei bidimensionale, tehnici Doppler cu flux de culoare cu undă pulsată, continuă în evaluarea rupturii septului ventricular după infarctul miocardic. Am J Cardiol 1990;65:852-860.
84. Smyllie JH, Sutherland GR, Geuskens R, și colab.: Maparea fluxului de culoare Doppler în diagnosticul rupturii ventriculare a septului și regurgitare mitrală acută după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1990;15:1449-1455.
85. Oliva PB, Hammill SC, Edwards WD: Ruptura cardiacă, o complicație previzibilă clinic a infarctului miocardic acut: Raportul a 70 de cazuri cu corelații clinicopatologice. J Am Coll Cardiol 1993;22:720-726.
86. Asinger RW, Mikell FL, Elsperger J, Hodges M: Incidența trombozei ventriculare stângi după infarctul miocardic transmural acut. Evaluare în serie prin ecocardiografie bidimensională. N Engl J Med 1981;305:297-302.
87. Spirito P, Bellotti P, Chiarella F și colab.: Semnificația prognostică și istoria naturală a trombilor ventricular stâng la pacienții cu infarct miocardic anterior acut: un studiu ecocardiografic bidimensional. Circulation 1985;72:774-780.
88. Neskovic AN, Marinkovic J, Bojic M, Popovic AD: Predictorii formării și dispariției trombului ventricular stâng după infarctul miocardic al peretelui anterior. Eur Heart J 1998;19:908-916.
89. Kinch JW, Ryan TJ: Infarct ventricular drept. N Engl J Med 1994;330:1211-1217.
90. Miller D, Farah MG, Liner A și colab.: Relația dintre fracția de ejecție cantitativă a ventriculului drept și indicii mișcării inelare tricuspidă și performanța miocardică . J Am Soc Echocardiogr 2004;17:443-447.
91. Chockalingam A, Gnanavelu G, Alagesan R, Subramaniam T: Myocardial performance index in evaluation of acute right ventricular myocardial infarct. Ecocardiografie 2004;21:487-494.
92. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, et al: Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indexes derived from tricuspid anular motion: Comp paraison with radionuclide angiography. Heart 2002;88:244-248.
93. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A și colab: Evaluarea volumului și funcției ventriculului drept prin ecocardiografie 2D și 3D comparativ cu RMN. Eur J Echocardiogr 2006;7:430-438.
94. Sevimli S, Gundogdu F, Aksakal E și colab.: Proprietăți ale tulpinii și ratei de tulpină a ventriculului drept la pacienții cu infarct miocardic al ventriculului drept. Ecocardiografie 2007;24:732-738.
95. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK și colab.: Impactul implicării ventriculului drept asupra mortalității și morbidității la pacienții cu infarct miocardic inferior. J Am Coll Cardiol 2001;37:37-43.
96. Assali AR, Teplitsky I, Ben-Dor I, et al: Importanța prognostică a infarctului ventricular drept într-o cohortă de infarct miocardic acut referită pentru terapia de reperfuzie percutanată contemporană. Am Heart J 2007;153:231-237.
97. Popescu BA, Antonini-Canterin F, Temporelli PL, et al: Right ventricular functional recovery after acute myocardial infarct: Relation with left ventricular function and interventricular septum motion. Substudiu ecou GISSI-3. Heart 2005; 91:484-488.
98. Domingo E, Alvarez A, Garcia del Castillo H și colab.: Valoarea prognostică a contractilității segmentare evaluată prin ecocardiografie transversală în primul infarct miocardic acut. Eur Heart J 1989;10:532-537.



99. Bourdillon PD, Broderick TM, Sawada SG și colab.: Indicele de mișcare a peretelui regional pentru regiunile de infarct și non-infarct după reperfuzie în infarctul miocardic acut: Comparație cu indicele global de mișcare a peretelui. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:398-407.
100. Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C și colab: Rolul ecocardiografiei bidimensionale în predicția complicațiilor în spital după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1984;4:1080-1087.
101. St. John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al: Măsurătorile cardiografice ecografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic acut. Efectele protectoare ale captoprilului. Circulation 1994;89:68-75.
102. Thune JJ, Kober L, Pfeffer MA și colab.: comparație a evaluării regionale versus globale a funcției ventriculare stângi la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă sau ambele după infarctul miocardic: Valsartanul în studiul ecocardiografic al infarctului miocardic acut. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:1462-1465.
103. Isaacsohn JL, Earle MG, Kemper AJ, Parisi AF: Postmyocardial infarct pain and infarct extension in the coronary care unit: Role of two-dimensional echocardiograph phy. J Am Coll Cardiol 1988;11:246-251.
104. Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB și colab.: Valoarea ecocardiografiei bidimensionale timpurii la pacienții cu infarct miocardic acut. Am J Cardiol 1982;49: 1110-1119.
105. Shen WK, Khandheria BK, Edwards WD și colab.: Valoarea și limitările ecocardiografiei bidimensionale în predicția dimensiunii infarctului miocardic. Am J Cardiol 1991;68: 1143-1149.
106. White HD, Norris RM, Brown MA, și colab.: Volumul final sistolic al ventriculului stâng ca determinant major al supraviețuirii după recuperarea după infarctul miocardic. Circulation 1987;76:44-51.

14

107. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al: Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE. N Engl J Med 1992;327:669-677.
108. St. John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al: Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarct: Baseline predictors and impact of long-term use of captopril: Information from the Survival and Ventricular Enlarge ment (SAVE) trial. Circulation 1997;96:3294-3299.
109. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ și colab: Beneficiul pe termen lung al angioplastiei primare în comparație cu terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1999;341:1413-1419.
110. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, și colab.: Recuperarea funcției ventriculare după infarctul miocardic în era reperfuziei: Studiul terapiei de vindecare și de reducere a postsarcinii timpurii. Ann Intern Med 2001;134:451-458.
111. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G și colab.: Remodelarea ventriculului stâng după angioplastia coronariană primară: modele de dilatare a ventriculului stâng și implicații prognostice pe termen lung. Tiraj 2002;106:2351-2357.
112. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al: Recomandările Societății Americane de Ecocardiografie pentru performanța, interpretarea și aplicarea ecocardiografiei de stres . J Am Soc Echocardiogr 2007;20:1021-1041.
113. Modesto KM, Rainbird A, Klarich KW, et al: Comparație între exercițiul pe bicicletă în decubit dorsal și exercițiul pe banda de alergare Ecocardiografia Doppler în evaluarea pacienților cu boală arterială coronară. Am J Cardiol 2003;91:1245-1248.
114. Ryan T, Vasey CG, Presti CF și colab.: Ecocardiografie de efort: Detectarea bolii coronariene la pacienții cu mișcare normală a peretelui ventricular stâng în repaus. J Am Coll Cardiol 1988;11:993-999.
115. Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ și colab: Precizia și limitările cardiografiei ecografice de efort într-un cadru clinic de rutină. J Am Coll Cardiol 1992;19:74-81.
116. Armstrong WF, O'Donnell J, Dillon JC și colab.: Valoarea complementară a ecocardiografiei bidimensionale de efort la testarea de rutină a efortului pe banda de alergare. Ann Intern Med 1986;105:829-835.
117. Jaarsma W, Visser CA, Kupper AJ și colab: Utilitatea ecocardiografiei bidimensionale de efort la scurt timp după infarctul miocardic. Am J Cardiol 1986;57: 86-90.
118. Ryan T, Armstrong WF, O'Donnell JA, Feigenbaum H: Stratificarea riscului după infarct miocardic acut prin ecocardiografie bidimensională de efort. Am Heart J 1987;114:1305-1306.
119. Applegate RJ, Dell'Italia LJ, Crawford MH: Utilitatea ecocardiografiei bidimensionale în timpul testării de efort la nivel scăzut precoce după un infarct miocar acut necomplicat. Am J Cardiol 1987;60:10-14.
120. Bigi R, Desideri A, Galati A, et al: Valoarea prognostică incrementală a ecocardiografiei de stres ca adjuvant la electrocardiografia de efort după infarct miocardic necomplicat. Heart 2001;85:417-423.
121. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS: Utilizarea ecocardiografiei de efort pentru evaluarea prognostică a pacienților cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. J Am Coll Cardiol 1997;30:83-90.
122. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS și colab.: Utilitatea prognostică a ecocardiografiei de efort pozitiv sau negativ pentru prezicerea evenimentelor coronariene în următoarele douăsprezece luni. Am J Cardiol 1993;71:646-651.
123. Heupler S, Mehta R, Lobo A și colab.: Implicațiile prognostice ale ecocardiografiei la efort la femeile cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. J Am Coll Cardiol 1997;30:414-420.
124. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS: Ecocardiografie de efort sau imagistica SPECT de efort? O meta-analiză a performanței testelor de diagnosticare. Jama 1998;280:913-920.
125. Marcovitz PA, Bach DS, Mathias W și colab.: Hipotensiunea paradoxă în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina: implicații clinice și de diagnostic. J Am Coll Cardiol 1993;21:1080-1086.
126. Chaowalit N, McCully RB, Callahan MJ și colab.: Rezultate după ecocardiografie normală de stres cu dobutamina și predictori ai evenimentelor adverse: urmărirea pe termen lung a 3014 pacienți. Eur Heart J 2006;27:3039-3044.
127. Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, et al: Ecocardiografia de stres cu dobutamina identifică miocardul hibernant și prezice recuperarea funcției ventriculare stângi după revascularizarea coronariană. Circulation 1993;88:430-436.
128. Previtali M, Fetiveau R, Lanzarini L, și colab.: Valoarea prognostică a viabilității miocardice și a ischemiei detectate prin ecocardiografie de stres cu dobutamina precoce după infarctul miocardic acut tratat cu tromboliza. J Am Coll Cardiol 1998;32:380-386.
129. Beller GA: Evaluarea viabilității miocardice. Curr Opin Cardiol 1997;12:459-467.
130. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, et al: Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Tomografie 201Tl de odihnă-4 ore-24 de ore versus ecocardiografie cu dobutamina. Circulation 1996;94:2712-2719.
131. Bonow RO. Identificarea miocardului viabil. Circulation 1996;94:2674-2680.
132. Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Miller DD: Meta-analiza imagistică intravenoasă cu dipiridamol-taliu-201 (1985-1994) și ecocardiografie cu dobutamină (1991-1994) pentru stratificarea riscului înainte de intervenția chirurgicală vasculară. J Am Coll Cardiol 1996;27: 787-798.
133. Kertai MD, Boersma E, Bax JJ și colab.: O meta-analiză care compară acuratețea prognosticului a șase teste de diagnostic pentru prezicerea riscului cardiac perioperator la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore. Heart 2003;89:1327-1334.
134. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT și colab.: Imagistica cardiacă pentru stratificarea riscului cu teste de stres cu dobutamina-atropină la pacienții cu dureri în piept. Ecocardiografie , scintigrafie de perfuzie sau ambele? Circulation 1997;96:137-147.
135. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al: Evaluarea noninvazivă a bolii cardiace ischemice: imagistica de perfuzie miocardică sau ecocardiografie de stres? Eur Heart J 2003;24:789-800.
136. Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB: Ecocardiografie de stres cu dobutamina pentru stratificarea riscului după infarctul miocardic. Circulation 1997;95:1402-1410.
137. de la Torre MM, San Roman JA, Bermejo J, et al: Puterea prognostică a ecocardiografiei cu dobutamina după infarctul miocardic acut necomplicat la vârstnici. Piept 2001;120:1200-1205.
138. Pierard LA: Evaluarea riscului în angina instabilă: Rolul ecocardiografiei de stres farmacologic . Eur Heart J 2000;21:1041-1043.
139. Sitges M, Pare C, Azqueta M și colab: Fezabilitatea și valoarea prognostică a ecocardiografiei de stres cu dobutamina-atropină precoce în angina instabilă. Eur Heart J 2000;21: 1063-1071.
140. Smart SC, Knickelbine T, Stoiber TR și colab.: Siguranța și acuratețea ecocardiografiei de stres cu dobutamina-atropină pentru detectarea stenozei reziduale a arterei legate de infarct și a bolii multivasale în prima săptămână după infarctul miocardic acut. Circulation 1997;95:1394-1401.
141. Greco CA, Salustri A, Seccareccia F și colab.: Valoarea prognostică a ecocardiografiei cu dobutamina precoce după infarctul miocardic acut necomplicat: O comparație cu electrocardiografia de efort. J Am Coll Cardiol 1997;29:261-267.
142. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR: Metodologia, fezabilitatea, siguranța și acuratețea diagnosticului ecocardiografiei de stres cu dobutamina. J Am Coll Cardiol 1997;30: 595-606.
143. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB și colab.: Predicția evenimentelor cardiace după infarctul miocardic necomplicat: un studiu prospectiv care compară scintigrafia cu taliu-201 la exercițiu de descărcare și angiografia coronariană. Circulation 1983;68:321-336.
144. Cain P, Khoury V, Short L, Marwick TH: Utilitatea tehnicilor ecocardiografice cantitative pentru a prezice recuperarea funcției ventriculare stângi regionale și globale după infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 2003;91:391-396.
145. Badran HB, Elnoamany MF, Seteha M: Imagistica cu viteza țesuturilor cu ecocardiografie de stres cu dobutamina - o tehnică cantitativă pentru identificarea bolii coronariene la pacienții cu bloc de ramură stângă. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20:820-831.
146. Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ și colab.: Eșantionarea vitezei de țesut Doppler îmbunătățește acuratețea diagnosticului în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina pentru evaluarea miocardului viabil la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. Eur Heart J 2000;21:1091-1098.
147. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K și colab.: Imagistica cu frecvența de deformare în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina oferă dovezi obiective ale ischemiei inductibile. Circula tion 2003;107:2120-2216.
148. Weidemann F, Dommke C, Bijnens B, și colab.: Definirea transmuralității unui infarct miocardic cronic prin imagistica ultrasunete cu frecvență: implicații pentru identificarea viabilității intramurale: un studiu experimental. Circulation 2003;107:883-888.
149. Bjork Ingul C, Rozis E, și colab.: Valoarea incrementală a imaginii ratei de deformare la analiza mișcării peretelui pentru predicția rezultatului la pacienții supuși ecografiei de stres cu dobutamina. Tiraj 2007;115:1252-1259.
150. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B și colab.: Măsurarea ratei de deformare prin ecocardiografie Doppler permite o evaluare îmbunătățită a viabilității miocardice pacienților internați cu funcția ventriculară stângă deprimată. J Am Coll Cardiol 2002;39:443-449.
151. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al: Analiza ratei de deformare permite detectarea diferențelor în funcția diastolică între segmentele miocardice viabile și neviabile. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:330-335.
152. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L și colab.: Valoarea incrementală a analizei ratei deformare ca adjuvant la scorarea mișcării peretelui pentru evaluarea viabilității miocardice prin ecocardiografie cu dobutamina: un studiu de urmărire după revascularizare. Tiraj 2005;112: 3892-3900.
153. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, și colab.: Imagistica cu frecvența de deformare diferențiază infarctul miocardic transmural de cel non-transmural: un studiu de validare folosind imagistica prin rezonanță magnetică întârziată. J Am Coll Cardiol 2005;46:864-871.
154. Vitarelli A, Montesano T, Gaudio C și colab.: Ecocardiografie cu dobutamină a vitezei de deformare pentru predicția recuperării după revascularizare la pacienții cu disfuncție ischemică a ventriculului stâng. J Card Fail 2006;12:268-275.
155. Wei K, Crouse L, Weiss J, și colab.: Comparație între utilitatea ecocardiografiei miocardice de contrast de stres cu dipiridamol cu tomografia computerizată cu emisie de un singur foton cu tehnețiu-99m sestamibi pentru detectarea bolii coronariene (rezultatele studiului PB127 Multicenter Faza 2). Am J Cardiol 2003;91:1293-1298.

156. Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL și colab: Precizia diagnosticului și valoarea prognostică a ecocardiografiei miocardice de contrast de stres cu dobutamina la pacienții cu suspectare de sindroame coronariene acute. Ecocardiografie 2005;22:487-495.
157. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, și colab: Evaluarea în timp real a perfuziei miocardice și a mișcării peretelui în timpul ecocardiografiei exercițiului pe bicicletă și pe bandă de alergare: Comparație cu tomografia computerizată cu emisie de fotoni. J Am Coll Cardiol 2001;37: 741-747.
158. Picano E, Marraccini P, Lattanzi F și colab.: Testul ecocardiografic cu dipiridamol ca indiciu pentru evaluarea „plafonului" organic al rezervei coronare individuale. Eur Heart J 1987;8:38-44.
159. Bolognese L, Sarasso G, Aralda D și colab.: Ecocardiografie cu dipiridamol cu doze mari precoce după infarct miocardic acut necomplicat: corelație cu testarea de efort și angiografia coronariană. J Am Coll Cardiol 1989;14:357-363.
160. Bolognese L, Rossi L, Sarasso G și colab: Ischemia indusă de dipiridamol silențioasă versus simptomatică după infarctul miocardic: semnificație clinică și prognostică. J Am Coll Cardiol 1992;19:953-959.
161. Camerieri A, Picano E, Landi P, et al: Valoarea prognostică a ecocardiografiei dipiridamolului precoce după infarctul miocardic la pacienții vârstnici. Grupul de studiu Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC). J Am Coll Cardiol 1993;22:1809-1815.
162. Anthopoulos LP, Bonou MS, Sioras EP și colab.: Detectarea ecocardiografică a extinderii bolii coronariene la vârstnici folosind perfuzie de dobutamina și adenozină. Coron Artery Dis 1997;8:633-643.
163. Ismaeil M, Trusevich T, Nottestand S: Ecoul esofagian de dobutamina în evaluarea bolii coronariene: Comparație cu ecoul transtoracic de dobutamina în același cadru. J Am Coll Cardiol 1995;274A.
164. Matsumura Y, Hozumi T, Arai K și colab.: Evaluarea non-invazivă a ischemiei miocardice folosind noua ecocardiografie tridimensională de stres cu dobutamina în timp real: comparație cu metode bidimensionale convenționale. Eur Heart J 2005;26(16): 1625-1632.
165. Aggeli C, Giannopoulos G, Misovoulos P și colab: Ecocardiografie tridimensională de stres cu dobutamina în timp real pentru diagnosticul bolii coronariene: Validare cu angiografie coronariană. Heart 2007;93:672-675.
166. Peteiro J, Pinon P, Perez R și colab.: Comparație a ecocardiografiei de efort 2- și 3-dimensionale pentru detectarea bolii coronariene. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:959-967.
167. Stoylen A, Ingul CB, Torp H: Imagistica parametrică a deformarii și vitezei de deformare. O nouă metodă de postprocesare a imaginilor 3-/4-dimensionale din trei planuri apicale standard. Date preliminare privind fezabilitatea, vizualizarea artefactelor și a disinergiei regionale. Cardiovasc Ultrasound 2003;1:11.
168. Koenig K, Kasper W, Hofmann T și colab.: Ecocardiografie transesofagiană pentru diagnosticarea - rupturii septului ventricular sau a mușchiului papilar ventricular stâng în timpul infarctului miocardic acut. Am J Cardiol 1987;59:362.
169. Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA: Mecanism of ischemic mitral regurgitation. O evaluare experimentală. Circulation 1991;84:2167-2180.
170. Kono T, Sabbah HN, Rosman H și colab.: Mecanismul insuficienței mitrale funcționale în timpul ischemiei miocardice acute. J Am Coll Cardiol 1992;19:1101-1105.
171. Adachi H, Kyo S, Takamoto S, et al: Diagnosticul precoce și intervenția chirurgicală a disecției aortice acute prin cartografierea fluxului de culoare transesofagian. Circulation 1990;82 (Suppl 5):IV19-IV23.
172. Douglas PS, Fiolkoski J, Berko B, Reichek N: Vizualizarea ecocardiografică a anatomiei arterei coronare la adult. J Am Coll Cardiol 1988;11:565-571.
173. Ryan T, Armstrong WF, Feigenbaum H: Evaluarea prospectivă a arterei coronare principale stângi folosind ecocardiografia digitală bidimensională. J Am Coll Cardiol 1986;7:807-812.
174. Yoshida K, Yoshikawa J, Hozumi T și colab.: Detectarea arterei coronare principale stângi prin Doppler color transesofagian și ecocardiografie bidimensională. Circulation 1990;81:1271-1276.
175. Tardif JC, Vannan MA, Taylor K și colab.: Delimitarea lungimii extinse ale arterelor coronare prin ecocardiografie transesofagiană multiplană. J Am Coll Cardiol 1994;24:909-919.
176. Tardif JC, Pandian NG. Imagistica cu ultrasunete intravasculare în boala arterială și coronariană periferică. Curr Opin Cardiol 1994;9:627-633.
177. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD și colab.: Ateroscleroza în segmentele de referință ale arterei coronare „normale" angiografice: Un studiu cu ultrasunete intravascular cu corelații clinice. J Am Coll Cardiol 1995;25:1479-1485.
178. Porter TR, Sears T, Xie F, și colab.: Studiu cu ultrasunete intravasculare al arterelor coronare angiografice ușor bolnave. J Am Coll Cardiol 1993;22:1858-1865.
179. Pande AK, Tardif JC, Doucet S și colab.: Ecografia intravasculară pentru diagnosticul stenozei arterei coronare principale stângi. Can J Cardiol 1996;12:757-759.
180. Jones CJ, Kuo L, Davis MJ și colab: Rolul oxidului nitric în răspunsurile microvasculare coronariene la adenozină și creșterea cererii metabolice. Tiraj 1995;91: 1807-1813.
181. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, și colab: Relație strânsă a funcției endoteliale în circulația coronariană și periferică umană. J Am Coll Cardiol 1995;26: 1235-1241.
182. Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL și colab.: Funcția endotelială afectată la pacienții cu angină instabilă rapid stabilizată: Evaluare prin ecografie neinvazivă a arterei brahiale. Clin Cardiol 1999;22:699-703.
183. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P și colab: Reducerea colesterolului îmbunătățește rapid funcția endotelială după sindroamele coronariene acute. Studiul RECIFE (reducerea colesterolului în ischemie și funcția endoteliului). Circulation 1999;99:3227-3233.
184. Fichtlscherer S, Zeiher AM: Disfuncția endotelială în sindroamele coronariene acute: Asociere cu niveluri crescute de proteină C-reactivă. Ann Med 2000;32:515-518.

CHAPTER 15

Nuclear Cardiology Techniques in Acute Coronary Syndromes

Kenneth A. Brown

Scopul principal al medicilor cu pacienți care prezintă un sindrom coronarian acut (SCA) este să aleagă o strategie de tratament care să optimizeze rezultatul pentru fiecare pacient în parte. De asemenea, medicii sunt rugați din ce în ce mai mult să utilizeze resursele medicale într-un mod care să minimizeze impactul economic. Aceste decizii, care implică luarea în considerare a rentabilității unei abordări, implică în mod necesar înțelegerea riscului unui pacient individual pentru evenimente cardiace importante, cum ar fi moartea sau infarctul miocardic (IM). Intervențiile care sunt costisitoare și care prezintă propriul risc sunt cele mai benefice pentru pacienții care au cel mai mare risc de evenimente cardiace viitoare. Dimpotrivă, este puțin probabil ca pacienții cu risc scăzut să beneficieze de vreo intervenție, în special de una care în sine prezintă riscuri de complicații . Cunoașterea factorilor determinanți ai riscului la pacienții care prezintă SCA le permite medicilor să ia decizii de management rentabile care beneficiază cel mai mult pacienții individuali. În acest context, tehnicile de cardiologie nucleară oferă medicului instrumente importante pentru a ajuta la luarea unor astfel de decizii, deoarece aceste tehnici pot evalua cu exactitate doi dintre cei mai importanți factori determinanți ai prognosticului la pacienții cu SCA, disfuncție ventriculară stângă și miocard viabil în pericol actual. Acești factori reprezintă două influențe interactive, gradul de deteriorare permanentă și gradul de risc viitor al miocardului. Acest capitol analizează datele actuale care implică utilizarea tehnicilor de cardiologie nucleară pentru a determina riscul cardiac în SCA și arată cum acestea pot fi integrate într-o strategie de management cuprinzătoare și rațională.

FUNCȚIA VENTRICULARĂ STÂNGA

Valoarea predictivă. Determinarea funcției ventriculare stângi folosind angiografia cu radionuclizi s-a dovedit a fi un predictor puternic al rezultatului la pacienții care prezintă un IM acut. [1-5] Fracția de ejecție a ventriculului stâng măsurată prin tehnici cu radionuclizi a fost probabil cel mai valoros indice al funcției datorită reproductibilității și valorii sale predictive consistente. În studiul MPRG (Multicentre Post Infarction Research Group), pacienții care s-au prezentat cu un IM acut sub angiografie cu radionuclizi înainte de descărcare. [1] Rata mortalității cardiace la un an a fost exponențial invers legată de fracția de ejecție a ventriculului stâng (Fig. 15-1). Mortalitatea cardiacă a crescut, mai ales după ce fracția de ejecție a scăzut la mai puțin de 40%.

Influența funcției ventriculare stângi asupra rezultatului a persistat, chiar dacă rezultatul general după IM acut s-a îmbunătățit odată cu introducerea trombolizei și a intervențiilor coronariene percutanate. În studiul TIMI, rata globală de deces cardiacă a fost mai mică decât în studiul MPRG, dar relația crescută dintre fracția de ejecție și rata anuală a mortalității cardiace a fost păstrată (vezi Fig. 15-1). [2] În mod similar, studiul CAMI a evaluat rezultatul pacienților cu IM acut în era trombolitică a anilor 1990. [3] Acești cercetători au găsit o relație inversă între fracția de ejecție și mortalitatea cardiacă la 1 an care se potrivea îndeaproape cu constatările MPRG (Fig. 15-2). Diferențele au fost cele mai mari la nivelul inferioară (fracția de ejecție < 20%), reflectând posibil efectele de ameliorare ale tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și beta-blocante, care au devenit standardul de îngrijire în anii 1990.

Câteva alte studii au confirmat valoarea prognostică importantă a fracției de ejecție la pacienții cărora li se administrează tromboliză. Simoni și colegii [4] a constatat că supraviețuirea la 5 ani a fost de numai aproximativ 40% la pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng mai mică de 30%, comparativ cu supraviețuirea mai mare de 90% când fracția de ejecție a fost mai mare de 40%. În mod similar, Dakik și colegii de muncă [5] a constatat că riscul de evenimente cardiace a crescut pe măsură ce fracția de ejecție a scăzut la pacienții cărora li s-a administrat trombolie pentru IM acut. Supraviețuirea fără evenimente a fost de aproximativ 75% pentru pacienții cu o fracție de ejecție de 40%, comparativ cu supraviețuirea mai mică de 25% pentru pacienții cu o fracțiune de ejecție mai mică de 40%.

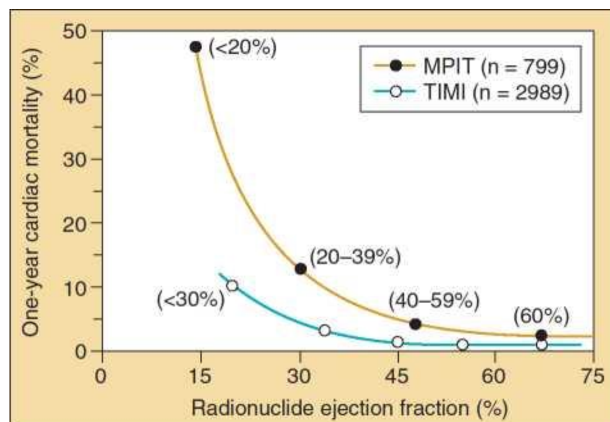
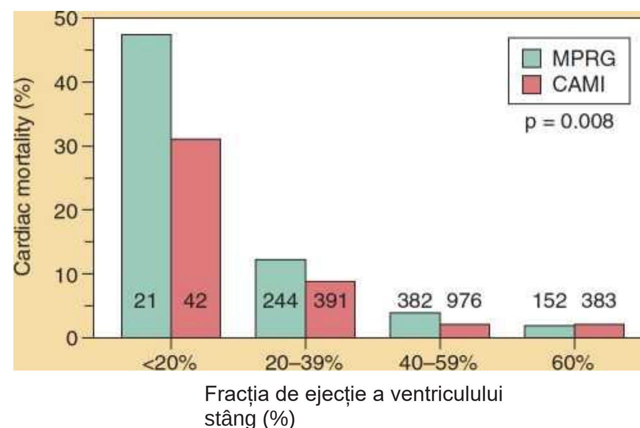


FIGURA 15-1 Rata mortalității cardiace la un an în funcție de fracția de ejecție angiografică a radionuclizilor în Trialul Grupului de Cercetare Post-Infarct Multicentric (MPIT) și Trialul Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI). Rata mortalității crește pe măsură ce fracția de ejecție scade. Rata globală a mortalității a fost mai mare în cohorta MPIT. *(Din Bonow RO: Evaluare prognostică în boala coronariană: Rolul angiografiei cu radionuclizi. J Nucl Cardiol 1994;1:280-291.)*



Fracția de ejecție a ventriculului stâng (%)

FIGURA 15-2 Mortalitatea cardiacă la un an în funcție de fracția de ejecție a ventriculului stâng al radionuclidului în studiul Multicenter Postinfarction Research Group (MPRG) efectuat înainte de era reperfuziei apoi în studiul Canadian Assessment of Myocardial Infarct (CAMI). Mortalitatea cardiacă la pacienții cu funcție deficitară (fracția de ejecție < 20%) a fost mai bună în cohorta CAMI mai recentă. *(De la Rouleau JL, Talajik M, Sussex B, et al: Pacienții cu infarct miocardic în anii 1990 - factorii de risc, stratificarea și supraviețuirea lor în Canada: Studiul Canadian Assessment of Myocardial Infarction [CAMI]. J Am Coll Cardiol 1996;27:1119-1127).*

Limitări ale măsurării funcției ventriculare stângi și modificări dinamice

Deși fracția de ejecție a ventriculului stâng are o capacitate puternică de a prezice mortalitatea cardiacă după infarct miocardic acut, are unele limitări. În primul rând, deși măsurarea în sine a fracției de ejecție cu angiografia cu radionuclizi este foarte reproductibilă și precisă, [6] indicii funcției ventriculare stângi măsurați devreme după IM se pot modifica în timp, chiar și pe termen scurt. Această modificare poate reflecta evoluția fiziologiei cardiace post-IM, inclusiv asomarea segmentară tranzitorie și hiperkinezia. Creștin și asociați [7] au descoperit că 16% dintre pacienții cu IM acut au prezentat o creștere a fracției de ejecție de 8% determinată prin angiografia cu radionuclizi între descărcare și 6 săptămâni. La externare, fracția de ejecție din acest grup a fost mai mică decât cea prezisă pe baza mărimii IM, determinată de imagistica de perfuzie miocardică. Acest lucru sugerează că creșterea fracției de ejecție la 6 săptămâni reflectă o rezoluție a asomării miocardice. În schimb, 19% dintre pacienți au prezentat o scădere a fracției de ejecție de 8% cu 6 săptămâni. Deși remodelarea poate explica o scădere a funcției ventriculare stângi în timp după infarct miocardic acut, acești pacienți au avut o fracție de ejecție a secreției care a fost mai mare decât cea prezisă pe baza dimensiunii infarctului, sugerând că scăderea fracției de ejecție pe parcursul a 6 săptămâni a reflectat mai probabil rezoluția hiperkinezei precoce în zona non-infarctului.

Hibernarea miocardului este un alt factor care poate afecta funcția ventriculară stângă în cadrul unui IM anterior. În măsura în care este prezent, este important de identificat miocardul hibernant, deoarece revascularizarea coronariană poate îmbunătăți funcția și supraviețuirea ventriculului stâng. [8] Deși hibernarea miocardului poate fi un factor important în determinarea prognosticului și a managementului în cardiomiopatia ischemică cronică, rolul său în IM acut este probabil să fie mic. Pe lângă influențele tranzitorii ale asomării sau hiperkinezei, fracția de ejecție a ventriculului stâng reflectă probabil în primul rând deteriorarea permanentă cauzată de IM acut, ceea ce explică valoarea sa prognostică puternică. Este clar că fracția de ejecție, care reflectă amploarea cicatricii, este un predictor puternic al mortalității, dar reflectă ceea ce sa întâmplat deja. Deși beta-blocantele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) pot crește supraviețuirea, este o ipoteză nedovedită că revascu larizarea modifică rezultatul în acest cadru în absența asomării, hibernarii sau a altor stenoze critice ale arterelor.

Un rezultat care poate fi alterat prin intervenție chirurgicală sau percutanată este mai probabil legat de amploarea miocardului viabil pus în pericol care este prezent după insultarea IM acut. După cum este revizuit ulterior, există multe date care sugerează că prezența și amploarea miocardului viabil periclitat definit de imagistica miocardică per fuziune nucleară de stres (MPI) este cel mai important predictor al rezultatului la pacienții cu IM acut. Există o interacțiune importantă între amploarea leziunii permanente (cicatrice) și cea a miocardului viabil suplimentar la risc.

VALOAREA PROGNOSTICĂ A MIOCARDULUI VIABLE PERICOLAT DETERMINATĂ
PRIN Imagistica de perfuzie a miocardului nuclear de stres

Valoarea predictivă. Deoarece defectele reversibile ale stresului MPI identifică și cuantifică cu acuratețe miocardul viabil pus în pericol , această tehnică poate juca un rol important în evaluarea riscului după IM acut (Caseta 15-1). Probabil cea mai consistentă observație raportată în literatura de specialitate cu privire la

CASETA 15-1 Avantajele imagistică de perfuzie miocardică nucleară pentru evaluarea pacienților după infarct miocardic

- Sensibilitate crescută pentru detectarea ischemiei și bolii multivasale
- Valoare prognostică crescută – miocardul viabil periclitat prezice moartea sau infarctul miocardic
- Capacitatea de a localiza ischemia pe teritoriile coronariene individuale
- Distingerea zonei de infarct de zona neinfarctă a miocardului cu risc
- Evaluarea simultană a funcției ventriculare stângi și a perfuziei
- Poate folosi stresul vasodilatator ca adjuvant, permițând stratificarea mai devreme a riscului



prognostică a stresului MPI nuclear este că prezența și amploarea defectelor tranzitorii, care reflectă miocardul viabil pus în pericol, prezic evenimente cardiace importante. [9,10] O relație directă între miocardul cu risc identificat de MPI nuclear și pacienții cu risc de evenimente cardiace a fost raportată mai întâi de Brown și colegii săi în 1983. [11] Ei au comparat valoarea prognostică a imagisticii de efort cu taliu-201, testarea pe banda de alergare pentru efort, angiografia coronariană și datele clinice și au descoperit că cel mai bun predictor al morții cardiace sau al IM nonfatal a fost numărul de segmente cu defecte tranzitorii cu taliu-201. Aceste descoperiri timpurii au fost confirmate și extinse de mulți anchetatori. Ladenheim și asociații [12] a constatat că printre indicii clinici și scintigrafici, numărul de defecte reversibile de perfuzie pe imaginile de stres cu taliu-201 a fost cel mai bun predictor al evenimentelor cardiace viitoare. Observații similare au fost făcute într-un spectru clinic larg de pacienți - pacienți cu suspectare de boală coronariană (CAD) sau CAD angiografică cunoscută, pacienți supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace, pacienți cu infarct miocardic prealabil la distanță și, așa cum sa discutat mai târziu, pacienți care prezintă angină instabilă sau IM acut. Valoarea predictivă puternică a MPI nuclear este păstrată indiferent dacă agentul de stres este exercițiul, stresul vasodilatator sau un agent adrenergic și indiferent dacă perfuzia este

[15] trasorul este agenți pe bază de taliu-201 (^{201}Tl), tehnețiu-99m (^{99m}Tc), cum ar fi sestamibi sau tetrofosmin, sau agenți de imagistică pentru tomografie cu emisie de pozitroni (PET). [13-15] Pentru fiecare dintre aceste modalități de imagistică și cohorte de pacienți, cea mai consistentă constatare a fost că riscul cardiac este legat direct de prezența și, mai important, de amploarea miocardului viabil pus în pericol.

Infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST

Exercițiu Imagistica nucleară

Valoarea prognostică a MPI de exercițiu în setarea post-IM a fost raportată mai întâi de Gibson și colegii. [16] Exercițiul submaximal de predescărcare ^{201}Tl-MPI a fost comparat cu datele clinice, de efort și angiografice coronariană pentru a prezice evenimentele cardiace ulterioare. Defectele reversibile ale ^{201}Tl, defectele care implică mai multe teritorii coronariene și absorbția crescută a ^{201}Tl pulmonar (care reflectă disfuncția ventriculară stângă) au fost cele mai importante variabile de prognostic MPI. Comparativ cu angiografia clinică sau coronariană, acești indici au fost semnificativ mai sensibili pentru detectarea pacienților cu risc de evenimente cardiace (Fig. 15-3). Sensibilitatea mai mare pentru detectarea pacientului cu risc s-a tradus într-o capacitate mai mare de a identifica pacientul cu risc scăzut, care este puțin probabil să beneficieze de proceduri invazive sau intervenționale ulterioare. Ulterior, multe studii au confirmat valoarea prognostică a MPI de efort la pacienții care prezentau un IM acut. [9,10] Wilson și colegii [17] a arătat că la pacienții cu infarct miocardic acut și CAD cu un singur vas, evenimentele cardiace tardive au fost legate de prezența și amploarea defectelor tranzitorii la MPI submaximal de efort, dar nu și de datele clinice sau electrocardiografice de efort. Travin și asociații [18] au folosit analiza de regresie a variabilelor MPI clinice, electrocardiografie de efort și tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) de efort la pacienții cu IM acut și au descoperit că numai numărul de defecte reversibile este un predictor semnificativ al evenimentelor cardiace (Fig. 15-4). Ca și la pacienții cu CAD cronică stabilă, există dovezi convingătoare că riscul de evenimente cardiace viitoare la pacienții cu IM acut este strâns legat de prezența și, mai important, de amploarea miocardului viabil pus în pericol. Date interesante care utilizează un nou agent de perfuzie sensibil la ischemie au confirmat valoarea prognostică incrementală a miocardului viabil rezidual pus în pericol post-IM. Captarea acidului iod-123 beta-metil iodofenil pentadecanoic (^{123}I-BMIPP) este legată de perfuzia miocardică

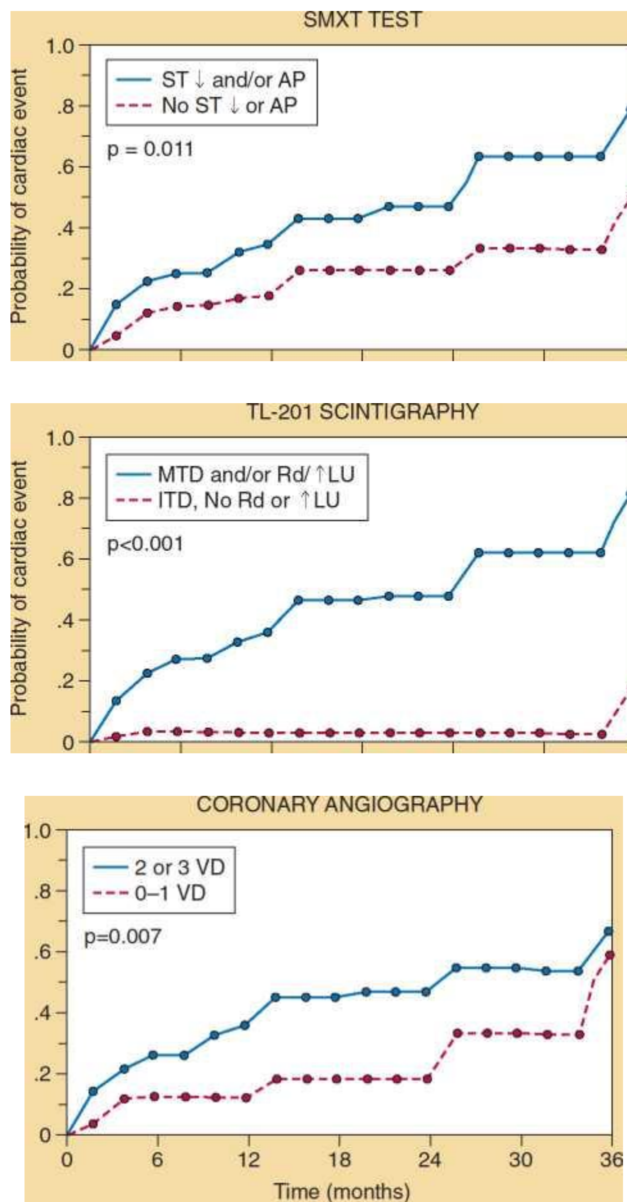


FIGURA 15-3 Probabilitatea cumulativă a evenimentului cardiac în timp în funcție de criteriile de risc ridicat *(linie continuă)* și risc scăzut *(linie întreruptă)* pentru testul de efort submaximal (SMXT) *(panoul superior),* imagistica cu taliu-201 (TL-201) *(panoul din mijloc)* și angiografia coronariană *(panoul inferior).* Imagistica cu taliu-201 a separat mai bine pacienții cu risc ridicat de pacienții cu risc scăzut. AP, angina pectorală; LU, captarea pulmonară; MTD, multiple defecte ale taliului-201 ale teritoriului vascular; Rd, redistribuire (defecte reversibile); ST T , deprimarea segmentului ST; VD, vase bolnave. *(De la Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, et al; Predicția evenimentelor cardiace după infarctul miocardic necomplicat; Un studiu prospectiv care compară scintigrafia cu taliu-201 la exercițiu de descărcare și angiografia coronariană. Circulation 1983;68:321-336.)*

dar este și sensibil la modificările metabolice induse de ischemie. [19] Când este fotografiată împreună cu imagistica de ^{201}Tl de repaus, o nepotrivire a captării (captarea normală de ^{201}Tl, captarea redusă de ^{123}I-BMIPP) indică o zonă de miocard cu flux normal de repaus, dar cu un istoric recent de insultă ischemică. Nanasato și colegii de muncă [20] au descoperit că la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) tratați cu intervenție coronariană primară, nepotrivirea ^{123}I-BMIPP -^{201}Tl și scorul total de defect ^{123}I-BMIPP au adăugat o valoare prognostică semnificativă funcției ventriculare stângi și extinderii CAD angiografice pentru prezicerea evenimentelor cardiace. Pentru mortalitatea de orice cauză, nepotrivirea plus extinderea a ^{123} de defecte I-BMIPP au dublat valoarea globală

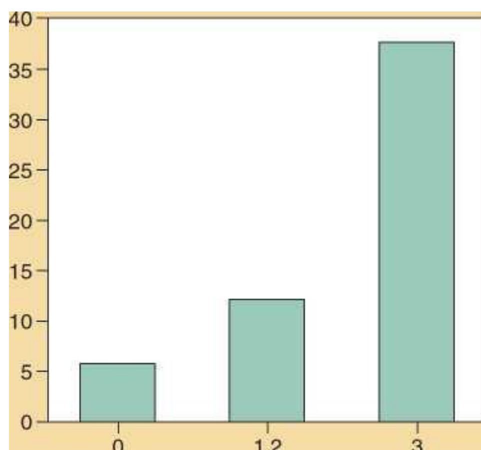


FIGURE 15-4 Cardiac event rate as a function of the number of reversible defects on exercise ^{99m}Tc-sestamibi imaging after uncomplicated myocardial infarction. The cardiac event rate rises as the number of reversible defects increases. *(Adapted from Travin MI, Dessouki A, Cameron T Heller GV; Use of exercise technetium-99m sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1995;74;665-669.)*

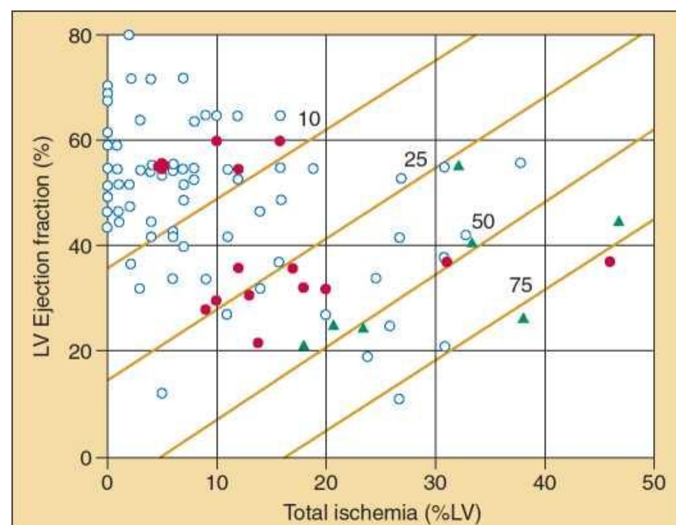


FIGURE 15-5 One-year cardiac risk of death or nonfatal myocardial infarction as a function of LV ejection fraction and total ischemia on adenosine thallium-201 imaging after myocardial infarction. *Diagonal lines* represent isobars of percent risk. For a given ejection fraction, risk increases as total ischemia increases. For a given degree of ischemia, risk increases as ejection fraction decreases. *(From Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, et al; Quantitative adenosine* 201 *Tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. Circulation 1993;87:1197-1210.)*

Rezultatele testului chi-pătrat ale modelului predictiv în comparație cu datele de cateterism cardiac.

Markeri indirecti ai ischemiei

S-a demonstrat că mai mulți markeri indirecti ai ischemiei asupra MPI de stres au implicații prognostice adverse, deși au fost incomplet studiați la pacienții cu IM acut. S-a demonstrat că creșterea absorbției pulmonare cu ^{201}Tl în timpul exercițiului MPI reflectă creșterile induse de stres ale presiunii de umplere a ventriculului stâng [21, 22] și a fost asociat cu CAD severă și disfuncție ventriculară stângă indusă de repaus și efort. [23-26] S-a demonstrat că prezice un risc crescut de evenimente cardiace la pacienții cu IM acut și cu boală coronariană cronică. [16,27,28] Dilatarea tranzitorie a ventriculului stâng la stres în comparație cu imagistica de repaus a fost, de asemenea, legată de CAD extinsă și disfuncție ventriculară stângă și a fost asociată cu risc crescut de evenimente cardiace. [29-32] Sunt necesare mai multe date pentru a înțelege implicațiile clinice complete ale acestor constatări, în special la pacienții cu SCA.

Imagistica de perfuzie vasodilatatoare

Stresul vasodilatator poate avea un avantaj deosebit față de efort ca adjuvant la MPI la pacienții cu IM acut. Produce un stimul hiperemic mai mare în comparație cu exercițiul sub maximal și, în consecință, s-a demonstrat că are o sensibilitate mai mare pentru detectarea CAD atunci când este utilizat cu MPI de stres, [33.] o problemă importantă pentru stratificarea riscului în contextul post-IM. Leppo și colegii de muncă [34] au fost primii care au arătat că stresul vasodilatator, folosind dipiridamol intravenos, cu ^{201}Tl-MPI a prezis evenimente cardiace atunci când a fost efectuat la 10 până la 16 zile după IM. În comparație cu datele clinice și ale funcției triculografice ale ventriculului stâng cu radionuclizi, acești - cercetători au descoperit că defectele reversibile ale ^{201}Tl au fost singurii predictori semnificativi ai morții cardiace tardive sau IM și au identificat 92% dintre pacienții cu risc pentru astfel de evenimente cardiace viitoare. Ulterior, alți investigatori au confirmat valoarea predictivă a defectelor reversibile la dipiridamol-MPI, reflectând miocardul viabil periclitat la pacienții cu IM acut. [9, 10]

Imagistica de perfuzie de stres cu adenozină. De asemenea, s-a descoperit că adenozina este valoroasă ca adjuvant vasodilatator pentru MPI de stres după IM. Mahmarian și colegii [35, 36] au descris valoarea prognostică precoce și tardivă a adenozinei ^{201}Tl-SPECT MPI la pacienții cu IM acut. Imagistica detectată a pus în pericol miocardul viabil în 59% din zonele de infarct și

în 92% din zonele non-infarctate alimentate de o arteră stenotică. Permeabilitatea angiografică nu a prezis prezența sau extinderea miocardului pus în pericol. Evenimentele cardiace în spital au apărut la 43% dintre pacienții cu defecte reversibile semnificative, comparativ cu 9% fără reversibilitate semnificativă. Pe o perioadă medie de urmărire de 16 luni, cei mai buni predictori ai evenimentelor cardiace au fost extinderea defectelor reversibile de ^{201}Tl și fracția de ejecție. Autorii au arătat că datele MPI de adenozină au o valoare prognostică incrementală semnificativă atunci când sunt adăugate la datele clinice și angiografice, îmbunătățind capacitatea de a prezice evenimentele cardiace de două ori până la cinci ori. Impactul negativ al ischemiei MPI asupra rezultatului a fost adițional cu cel al fracțiunii de ejecție a ventriculului stâng (Fig. 15-5), în concordanță cu paradigma conform căreia amploarea miocardului viabil pus în pericol rezidual și a funcției ventriculare stângi sunt determinanții primari ai rezultatului după IM.

Imagistica de perfuzie de stres cu dobutamina. Stimularea adrenergică cu dobutamina oferă o alternativă la stresul vasodilatator ca adjuvant la MPI la pacienții care nu pot face mișcare. Această alternativă este utilă în special pentru pacienții cu contraindicații la vasodilatatoare, cum ar fi bronhospasmul, expunerea recentă la cafeină sau metilxantină, bloc atrioventricular de grad înalt sau hipotensiune arterială. Rapoartele anterioare au descris sensibilitatea și specificitatea pentru detectarea CAD comparabilă cu imagistica nucleară de efort sau stres vasodilatator. [37] Mai multe studii au arătat că stresul cu dobutamina MPI are valoare prognostică semnificativă la pacienții cu CAD stabilă [38-42] sau înaintea unei intervenții chirurgicale vasculare non-cardiace. [43-45] Datele privind boala coronariană stabilă sugerează că, la fel ca în cazul MPI de exercițiu, riscul de deces sau IM este legat direct de gradul de periclitare a miocardului viabil asupra MPI de stres cu dobutamina. [39] Cu toate acestea, sunt disponibile puține date pentru dobutamina MPI în setarea post-IM. Spre deosebire de vasodilatatoare, dobutamina produce o creștere mult mai marcată a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, ceea ce duce la inducerea unei adevărate ischemie în cazul leziunilor coronariene, mai degrabă decât la heterogenitatea hiperemiei. În consecință, deși MPI de stres cu dobutamina poate fi efectuat în siguranță, trebuie aplicat cu mai multă precauție în setarea post-IM, în special în setarea timpurie post-IM.

 Coma-Canella și colegii [45] au efectuat dobuta mine stress ^{201}Tl-SPECT și angiografie cu radionuclizi în medie la 16 zile după IM. Ei au descoperit că amploarea ischemiei la imagistica SPECT este corelată cu mișcarea anormală a peretelui regional indusă de dobutamina. Nu au fost raportate date angiografice sau prognostice. Elhendy și asociații [46] au raportat o sensibilitate de 74% și, respectiv, 71% pentru detectarea bolilor coronariene la distanță și, respectiv, legate de infarct, folosind dobutamina stress ^{201}Tl-SPECT la 71 de pacienți la mai mult de 3 luni după IM acut. Specificitatea a fost de 80% până la 83%. Acești autori au raportat, de asemenea, sensibilități, specificități și valori predictive similare pentru MPI de stres cu dobutamina și ecocardiografie în detectarea bolii coronariene la distanță și legate de infarct la pacienții cu IM anterior. [47] În această cohortă, majoritatea pacienților au fost studiati la câțiva ani după IM. În schimb, Lancellotti și colegii [48] au comparat stresul cu dobutamina MPI și ecocardiografia efectuată în medie la 5 zile după IM. În această mică cohortă selectată de 75 de pacienți, nu au existat complicații grave legate de dobutamina. MPI a fost un predictor sensibil și specific al stenozelor legate de infarct (70% și 83%) și bolii multivasale (67% și 93%) și a fost comparabil cu ecocardiografia de stres.

Stresul cu dobutamina MPI pare să evalueze cu precizie post-IM [15] anatomie coronariană și există consistență internă între defectele de perfuzie induse de dobutamina și anomaliile de mișcare a peretelui inductibile. Totuși , determinarea implicațiilor prognostice și siguranța stresului de dobutamina MPI așteaptă date suplimentare.

Stratificarea riscului precoce post-infarct miocardic

Pe lângă sensibilitatea sa mai mare pentru detectarea CAD, stresul vasodilatator MPI are și alte avantaje care îi pot permite să joace un rol important în managementul precoce în spital al pacienților post-IM. Spre deosebire de exercițiul fizic, stresul vasodilatator induce doar modificări modeste ale determinanților necesarului miocardic de oxigen. [49-51] În plus, efectele hemodinamice sunt scurte (adenozină) sau rapid reversibile (dipiridamol). [26, 27] În consecință, stratificarea riscului cu stres vasodilatator MPI poate fi efectuată în siguranță, potențial mult mai devreme decât exercițiul după IM acut. Deciziile de management pot fi luate mai devreme decât standardul de 5 până la 7 zile după infarct miocardic, evaluarea înainte de externare, scurtarea posibilă a spitalizării și reducerea costurilor. În plus, identificarea pacienților cu risc ridicat și direcționarea unui tratament adecvat mai devreme poate preveni evenimentele cardiace precoce. [52] Brown și colegii [52] au raportat mai întâi o serie de 50 de pacienți cărora li s-a efectuat dipiridamol ^{201}Tl-MPI la 1 până la 4 zile (în medie, 2,6 zile) după IM acut. Nu au apărut efecte adverse grave la administrarea de dipiridamol. Au fost analizate date clinice, electrocardiografice (ECG), cateterism cardiac și ^{201}Tl-MPI, iar singurul predictor semnificativ al evenimentelor cardiace ischemice în spital a fost prezența defectelor reversibile în zona de infarct. Nouă din 20 de pacienți (45%) cu defecte reversibile în zona de infarct au avut evenimente cardiace ischemice în spital, comparativ cu 0 din 30 de pacienți fără (P = 0,0001). Pe o perioadă medie de urmărire de 12 luni, au existat trei evenimente cardiace suplimentare la pacienții cu defecte reversibile, în timp ce pacienții fără defecte reversibile au rămas fără evenimente cardiace. Se pare că stratificarea timpurie a riscului cu dipiridamol MPI ar putea identifica pacienții cu risc ridicat, care ar putea fi îndrumați devreme către proceduri invazive și revascularizare, și pacienții cu risc scăzut, care ar putea fi externați devreme în siguranță, fără intervenții ulterioare.

Aceste date pilot au condus la un studiu multicentric mult mai amplu care a implicat 451 de pacienți care a fost conceput pentru a compara valoarea prognostică a dipiridamolului ^{99m}Tc-sestamibi SPECT MPI efectuat la 2 până la 4 zile după IM acut cu MPI standard de efort submaximal obținut la 6 până la 12 zile. [54] Confirmând datele privind siguranța pilot, nu au fost atribuite efecte adverse semnificative - perfuziei cu dipiridamol. Datele clinice și ale testelor de stres au fost comparate cu datele MPI, inclusiv următoarele: un scor de stres însumat, care reflectă dimensiunea și severitatea defectului pe imaginile de stres; și un scor de diferență însumat, care reflectă gradul de reversibilitate dintre imaginile de stres și de odihnă. Dipiridamolul MPI a însumat scorurile de stres și reversibilitate au fost predictori multivariați semnificativi ai evenimentelor cardiace din spital. Pacienții au fost urmăriți în medie 2 ani. Dipiridamolul MPI a însumat scorurile

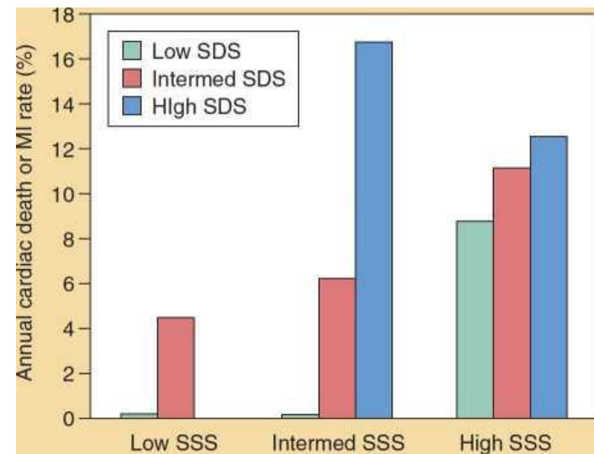


FIGURE 15-6 Annual cardiac death or MI rate as a function of the size of the perfusion defect and degree of reversibility in patients undergoing vasodilator nuclear myocardial perfusion imaging early after acute MI. For a given summed stress score (SSS) reflecting the stress perfusion defect, cardiac risk increased as the summed difference score (SDS), reflecting reversibility and thus jeopardized viable myocardium, increased. *(From Brown KA, Heller GV, Landin RJ, et al: Early dipyridamole Tc99m-sestamibi SPECT imaging 2-4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and post-discharge cardiac events: Comparison with submaximal exercise imaging. Circulation 1999;100:2060-2066.)*

de stres, odihnă și diferență au fost fiecare predictori multivariați semnificativi ai morții cardiace viitoare sau IM. În concordanță cu tema subliniată în această recenzie, indicii cicatricii (scorul de repaus însumat) și ischemia (scorul diferenței însumate) au fost determinanți semnificativi ai rezultatului după IM. Dipiridamolul MPI a fost mai capabil să stratifice riscul pacienților decât MPI cu exerciții submaximale. Acest lucru sa manifestat ca o capacitate mai mare de a separa pacientii cu risc scazut de pacientii cu risc ridicat. Nu numai că au fost disponibile mai devreme date semnificative de prognostic cu dipiridamol MPI în comparație cu MPI submaximal de efort, dar informațiile au fost superioare la separarea pacienților cu risc ridicat de cei cu risc scăzut.

A existat o interacțiune importantă între dimensiunea defectului de stres inițial și gradul de reversibilitate pentru determinarea riscului individual al pacientului. Pentru o anumită dimensiune a defectului de stres, riscul cardiac a crescut pe măsură ce gradul de reversibilitate, reflectând miocardul viabil pus în pericol, a crescut (Fig. 15-6). Pacienții cu un defect mic (scorul de stres însumat scăzut) au avut o rată anuală globală de deces cardiac sau IM de 2%, dar aceasta a scăzut la 0% la pacienții cu ischemie mică sau deloc și a crescut la 4% la pacienții al căror defect a fost în primul rând reversibil. Interacțiunea a fost cea mai mare la pacienții cu defecte de stres de mărime medie. Rata generală anuală a evenimentelor a fost de 5%, dar cunoașterea acestui grad de miocard viabil pus în pericol a permis o stratificare suplimentară a riscului - 0% cu ischemie mică sau fără ischemie care crește la 6% cu ischemie intermediară și 17% cu ischemie extinsă. Interacțiunea a fost cea mai mică la pacienții cu defecte mari de stres, deoarece rata evenimentelor a rămas ridicată la pacienții cu infarct extins, dar ischemie mică sau deloc.

Valoarea predictivă a stresului vasodilatator precoce post-IM MPI a fost confirmată de studiul mai amplu INSPIRE,

formată din 728 de pacienți supuși MPI cu adenozină închisă la o medie de 3 zile după IM. [55] Rezultatele MPI au stratificat pacienții în pacienți cu risc scăzut, intermediar și înalt, cu rate de deces la 1 an de IM de numai 1,8% la pacienții cu defecte mici de perfuzie și crescând progresiv pe măsură ce defectul de perfuzie a depășit 20% din volumul miocardic al ventriculului stâng (LV) (9,2%; deces la 1 an-IM) și a avut, de asemenea, mai mare (>10%) (>10%) (>10%) (>10%). 1 an deces-MI). Acest studiu a încorporat, de asemenea, evaluarea funcției VS în analiză și a constatat că rata evenimentelor cardiace a crescut pe măsură ce fracția de ejecție a VS (FEVS) a scăzut. Analiza multivariată a arătat că dimensiunea totală a defectului de perfuzie de stres, care încorporează cicatrice plus ischemie, este cel mai bun și singurul predictor semnificativ al decesului sau IM.

Aceste studii arată că stresul vasodilatator MPI poate fi efectuat în siguranță la începutul perioadei post-IM și oferă date puternice de prognostic nu numai mai devreme, ci și mai devreme de datele MPI ale efortului submaximal. Permite identificarea pacienților cu risc ridicat, care sunt candidați pentru o intervenție timpurie , și a pacienților cu risc scăzut, care pot fi luați în considerare pentru externarea timpurie.

Abordare selectivă versus neselectivă invazivă după un infarct miocardic acut (denivelarea segmentului ST)

Implicită într-o abordare selectivă ghidată de ischemie a cateterismului și revascularizării cardiace pentru pacientul cu IM acut este presupunerea că rezultatul pacientului va fi cel puțin la fel de bun ca o abordare neselectivă, în care fiecare pacient este îndrumat pentru cateterizare, iar deciziile de revascularizare se bazează pe anatomia coronariană. Există acum date substanțiale care să susțină o astfel de ipoteză (Caseta 15-2). [56-59] Studiul TIMI IIB a comparat rezultatul a 3262 de pacienți care prezentau STEMI acut, care au fost randomizați la angiografie și revascularizare ghidată de anatomie versus o abordare conservatoare sau ghidată de ischemie, în care pacienții au fost îndrumați către angiografie și revascularizare numai dacă existau dovezi simptomatice sau induse de efort electrocardiografic. [56] Punctul final compozit al decesului sau IM la 6 săptămâni a apărut la 10,9% din grupul invaziv, comparativ cu 9,7% din grupul ghidat de ischemie (P = nesemnificativ). Deși MPI nuclear mai sensibil nu a fost utilizat în grupul conservator ghidat de ischemie, rezultatul a fost cel puțin la fel de bun ca în grupul invaziv neselectiv. Descoperiri similare au fost raportate din studiul SWIFT [57] , care a comparat rezultatul pacienților cu supradenivelare acută a segmentului ST tratați cu tromboliza și randomizați la intervenție invazivă timpurie, ghidată de anatomie, comparativ cu intervenția conservatoare, ghidată de ischemie. Rata decesului sau IM la 1 an a fost de 19,1% față de 16,6% în grupurile invazive și, respectiv, conservatoare (P = nesemnificativ). Studiul TOPS a inclus pacienți care s-au prezentat cu STEMI acut, au primit tromboliză, au avut boală a vasului infarct semnificativ angiografic (> 50% stenoză), dar au avut un studiu funcțional de stres negativ (în general, [201] Tl-MPI). [58] Pacienții au fost randomizați la tratament medical fără intervenție sau la angioplastie coronariană întârziată în zilele 4 până la 14. Supraviețuirea fără infarct la 12 luni a fost de 100% în grupul de tratament medical față de 89% în grupul cu angioplastie (P = 0,07). Infarctele care au apărut în grupul cu angioplastie au fost toate legate de procedură. Stratificarea funcțională a riscului neinvaziv a reușit să identifice o populație de pacienți cu risc scăzut pentru evenimente cardiace tratați medical, care nu sunt beneficiați (și posibil afectați) de intervenție.

Un studiu de registru a subliniat modul în care o abordare neselectivă a intervenției coronariene la pacienții cu IM acut poate duce la un rezultat mai slab chiar și atunci când este efectuată de experți. Dakik și Verani [59] a raportat dispoziția și rezultatul unei serii consecutive mari de pacienți internați la Spitalul Metodist Baylor, un spital major de îngrijire terțiară cardiacă, cu IM acut sau angină instabilă. Primul test de diagnostic a fost cardiac cateterizare la 72% din 1704 pacienți internați cu IM acut; doar 6% au avut un MPI nuclear și doar 1% au avut un test de stres ca prim studiu de diagnostic. Rata globală de revascularizare a fost de 49%, dar a fost mult mai mare la pacienții evaluați exclusiv prin angiografie (70%) decât la pacienții supuși MPI de stres (29%; P < 0,001). Cu toate acestea, rata mai mare de revascularizare nu s-a tradus într-un rezultat mai bun. Rata mortalității în spital a fost semnificativ mai mare la pacienții evaluați numai cu angiografie (10%) comparativ cu pacienții evaluați cu MPI nuclear (1%). Diferențele au fost mai izbitoare în rândul pacienților supuși revascularizării coronariene (Fig. 15-7). Mortalitatea a fost de 10% la pacienții evaluați numai cu angiografie, comparativ cu 0% la pacienții evaluați cu MPI nuclear. Aceste diferențe nu au putut fi explicate printr-un model de risc clinic mai mare în grupul de angiografie. Nu au existat diferențe în frecvența hipertensiunii, a diabetului zaharat sau a infarctului miocardic anterior, iar pacienții supuși angiografiei au fost mai tineri (P = 0,05) și au avut tendința de a avea mai puțină insuficiență cardiacă. Chiar și într-un centru medical cardiac major, o abordare invazivă neselectivă nu duce la un rezultat mai bun, dar poate fi asociată cu un rezultat mai rău. Efectuarea procedurilor invazive și intervenționale poate adăuga riscuri la pacienții care au deja un risc scăzut de apariție

CASETA 15-2 Rezumatul studiilor randomizate care evaluează strategia selectivă versus neselectivă de cateterizare după infarct miocardic

Denivelarea segmentului ST după tromboliza

Rezultatul nu este diferit cu cateterismul sau revascularizarea selectivă (ghidată de ischemie), comparativ cu strategiile neselective (ghidate de anatomie)
- Procesul TIMI IIB
- Probă SWIFT

Dacă nu există ischemie provocabilă, supraviețuirea fără evenimente nu s-a îmbunătățit odată cu intervenția; Supraviețuire 100% fără evenimente cu tratament medical
- Test TOPS

Angina instabilă și IM fără supradenivelare a segmentului ST

Rezultatul nu este diferit cu cateterismul sau revascularizarea selectivă (ghidată de ischemie), comparativ cu strategiile neselective (ghidate de anatomie)
- TIMI IIIB

Rezultatul este mai bun cu o strategie selectivă (ghidată de ischemie).
- Procesul VANQWISH

Utilizarea cateterizării și revascularizării mai eficientă cu strategia ghidată de ischemie
- Procesul TIMI IIIB
- Procesul VANQWISH

Date recente de rentabilitate care favorizează strategia ghidată de ischemie
- Procesul FRISC II

Rezultatul este mai bun cu o strategie invazivă
Imagistica nucleară nu este utilizată

Prag ridicat pentru trecerea la cateterism sau revascularizare (depresiune de 3 mm a segmentului ST)
- TACTICS-TIMI 18 proces

Inhibitori plachetari ai glicoproteinei IIb/IIIa utilizați la toți pacienții Stenturi utilizate în grupul de intervenție
Rezultatul general este mai bun cu o strategie intervențională neselectivă
Beneficiul strategiei intervenționale neselective limitat la subgrupul cu risc ridicat (40% din totalul cohortei)
Rezultatul în subgrupurile cu risc scăzut (60% din cohorta totală) nu este diferit între strategii

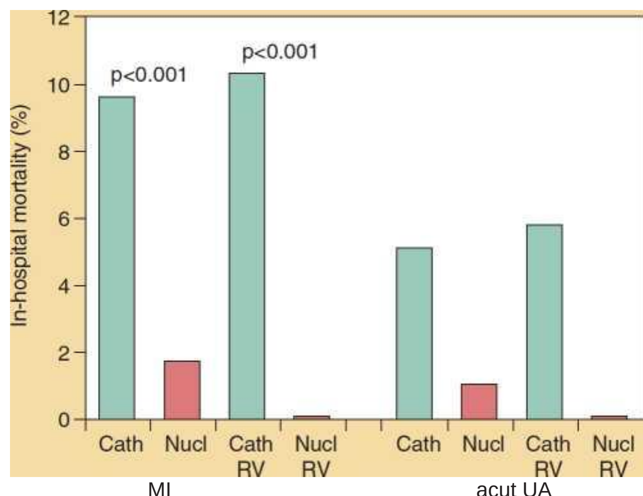


FIGURA 15-7 Rata mortalității în spital la pacienții cu infarct miocardic acut (IM) sau angină instabilă (UA) supuși cateterismului cardiac (Cath) ca procedură de diagnosticare, comparativ cu pacienții supuși imagistică nucleară (Nucl). Datele de mortalitate similare sunt prezentate pentru pacienții supuși revascularizării coronariene (RV). Rata mortalității în spital a fost semnificativ mai mică la pacienții cărora li s-au efectuat imagistică nucleară ca parte a evaluării lor, comparativ cu cateterismul cardiac în monoterapie. *(Adaptat de la Dakik HA, Verani MS: Utilizarea testelor de stres invazive și nucleare la pacienții cu sindroame ischemice acute într-un spital mare, urban, afiliat la universitate. J Nucl Cardiol 2000;7:328-332.)*

evenimente cardiace. Rezultatul mai bun al pacienților supuși MPI nuclear ca parte a evaluării lor post-IM a fost probabil legat de capacitatea acestei proceduri de a distinge astfel de pacienți cu risc scăzut de cohorta cu risc ridicat care ar beneficia de revascularizare.

Există date convingătoare care sugerează că o strategie selectivă, - ghidată de ischemie, a procedurilor și intervențiilor invazive duce la un rezultat echivalent, dacă nu chiar mai bun, în comparație cu o abordare neselectivă la pacienții cu STEMI care primesc tromboliza. În schimb, nu există dovezi convingătoare că pacienții post-IM se descurcă mai bine cu intervenția coronariană în absența ischemiei provocabile. În prezent, nu se știe dacă progresele mai noi în intervenție, cum ar fi stenturile, vor modifica această concluzie și necesită studii suplimentare. Au avut loc, de asemenea, progrese în tratamentul medical al pacienților cu IM acut, inclusiv introducerea inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa, statinelor și inhibitorilor ECA și o mai mare recunoaștere a beneficiului beta-blocantelor.

Angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST

Pacienții cu angină instabilă sau cu IM fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) sunt o altă cohortă de SCA pentru care tratamentul tradițional a implicat o abordare agresivă invazivă din cauza presupunerii că sindromul este un precursor imediat al IM (angină instabilă) sau este asociat cu un infarct incomplet și instabil (NSTEMI).

Angina instabilă. Cohorta de angină instabilă este heterogenă și este necesar să se distingă pacienții instabili cu adevărat refractari de pacienții „stabilizabili” care răspund la tratamentul medical. Multe studii au arătat că antiplacă , anticoagulantele, beta-blocantele și antagoniștii de calciu pot reduce rata de deces și IM la pacienții care prezintă angină instabilă. [60] Există, de asemenea, date că intensificarea unui regim medical existent poate reduce rata de refractare medical. [61] Pacienții care prezintă angină instabilă și care continuă să aibă dureri toracice recurente necesită coronariene revascularizare. La pacienții care sunt stabilizați cu instituția sau intensificarea tratamentului medical, totuși, este rezonabil să ne întrebăm dacă evaluarea neinvazivă cu MPI de stres poate distinge pacienții cu risc scăzut, al căror rezultat este puțin probabil să se îmbunătățească prin revascularizare, de pacienții cu risc ridicat, care sunt susceptibili de a beneficia.

Stratificarea riscului la pacienții cu angină instabilă a fost evaluată mai întâi de Hillert și colegii, [62] care au efectuat exerciții submaximale ^{201}Tl-MPI la pacienții care au fost stabilizați după internare cu angină instabilă. Pe o perioadă de urmărire de 12 săptămâni, 15 din 19 pacienți cu defecte reversibile au dezvoltat IM sau au avut angină pectorală de clasa III sau IV, comparativ cu doar 2 din 18 pacienți fără defecte reversibile (P < 0,001). Într-o serie mai mare de 158 de pacienți internați cu un sindrom coronarian acut non-IM, un IM acut sau moarte cardiacă a apărut la 21% dintre pacienții cu defecte reversibile la efort ^{201}Tl , comparativ cu doar 3% fără defecte reversibile pe o perioadă mediană de urmărire de 14 luni. [63] În comparație cu electrocardiografia Holter, electrocardiografia de stres și datele de cateterism cardiac, amploarea defectelor reversibile la MPI a fost singurul predictor multivariat semnificativ al evenimentelor cardiace. [64]

Maro [65] a descris o serie de 52 de pacienți care prezentau angină instabilă care au răspuns la tratamentul medical inițial și au fost supuși exercițiilor ^{201} Tl-MPI înainte de externare. Singurul predictor multivariat semnificativ al morții cardiace sau IM pe o perioadă de urmărire de 39 de luni a fost prezența defectelor reversibile. Moartea cardiacă sau IM a apărut la 26% dintre pacienții cu defecte reversibile, comparativ cu doar 3% dintre pacienții fără defecte reversibile (< 1% rata anuală). Electrocardiografia de stres nu a avut valoare predictivă. Aceste constatări au fost confirmate într-o cohortă similară de 126 de pacienți. [66] Pe o perioadă medie de urmărire de 12 luni, 10 din 40 de pacienți (25%) cu defecte reversibile au avut deces cardiac sau IM, comparativ cu doar 1 din 86 de pacienți (1%) fără defecte reversibile (P < 0,001). Similar cu constatările lui Brown, [65] nici defectele de perfuzie fixate , nici electrocardiografia la efort nu au prezis evenimente cardiace.

Deși majoritatea acestor studii au implicat cohorte mici, ele sunt remarcabil de consistente și sunt în concordanță cu datele din alte cohorte de pacienți cu boală coronariană. Defectele reversibile, care reflectă miocardul viabil pus în pericol, prezic evenimente cardiace importante. Tabelul 15-1 rezumă datele pentru studiile care utilizează moartea și IM ca obiective finale. Defectele reversibile identifică o cohortă cu risc ridicat, cu un risc de 20% până la 26% de deces cardiac sau IM pe un interval de timp de 1 până la 3 ani. Este de așteptat ca o astfel de cohortă să beneficieze de revascularizare coronariană . Pacienții fără defecte reversibile, în special pacienții cu perfuzie normală, au totuși un risc scăzut de evenimente cardiace și este puțin probabil să beneficieze de intervenție.

Infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. Similar cu angina pectorală instabilă, pacienții care prezintă IM NSTEMI (fost non-Q-wave) sunt o populație eterogenă. Nu toate astfel de infarcte sunt subendocardice sau incomplete. Studiile patologice au arătat că, deși infarctele tind să fie mai mici, distribuția transmurală nu este mult diferită de unda Q sau supradenivelarea segmentului ST. [67] Dimensiunea mai mică a infarctului fără undă Q este asociată cu o frecvență mai mare a miocardului viabil rezidual pus în pericol. Gibson și colegii de muncă [68] au evaluat rezultatele MPI clinice și de stres la pacienții cu IM acut fără undă Q și au constatat că defecte reversibile ale zonei de infarct au fost prezente la 60% dintre pacienți, comparativ cu 36% cu IM cu undă Q (P < 0,01). Doar 1 din 35 (3%) pacienți cu infarct miocardic fără undă Q fără reversibilitate în zona de infarct la MPI a dezvoltat IM recurent pe o perioadă medie de urmărire de 27 de luni, comparativ cu 15 din 52 de pacienți (29%) cu reversibilitate în zona de infarct. [68] Stresul MPI are, de asemenea, valoare predictivă la pacienții cu NSTEMI și prezentare atipică. Într-o serie de 156 de pacienți cu niveluri crescute de troponine, dar fără simptome tipice sau electrocardiografie ischemică

TABLE 15—1 I Predictive Value of Stress Nuclear Myocardial Perfusion Imaging in Patients Presenting with Unstable Angina

			Cardiac Death or MI		
Study (Year)	**No. of Patients**	**Follow-Up (mo)**	**RD, *N/n* (%)**	**No RD**	**Normal Study**
Madsen et al (1988)[63]	158	14	6/29 (21%)	4/129 (3%)	2/97 (2%)
Brown (1991)[65]	52	39	6/23 (26%)	1/29 (3%)	0/15 (0%)
Stratmann et al (1995)[66]	126	12	10/40 (25%)	1/86 (1%)	1/52 (2%)
			Annualized Cardiac Death or MI Rate (%/yr)		
Madsen et al (1988)[63]			18	2.6	1.8
Brown (1991)[65]			8	0.9	0
Stratmann et al (1995)[66]			25	1.0	1.9
Weighted average	336		19	1.7	1.6

RD, reversible defect.

modificări, un MPI anormal de stres a fost asociat cu o creștere de șapte ori a ratei anuale de deces cardiac sau IM comparativ cu pacienții cu MPI de stres normal (12,5% față de 1,7%; $P = 0{,}02$). [69]

Ca și în cazul pacienților cu angină instabilă, eterogenitatea pacienților cu NSTEMI sugerează că o abordare neselectivă de rutină a procedurilor și intervențiilor invazive poate să nu conducă la un rezultat mai bun în comparație cu o abordare selectivă ghidată de o tehnică capabilă să identifice subgrupuri de pacienți cu risc scăzut și ridicat.

Abordare selectivă versus neselectivă invazivă a anginei instabile și a infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST

Studiul TIMI IIIB a examinat efectul trombolizei și posibilul beneficiu al unei strategii invazive neselective timpurii la 1473 de pacienți cu angină instabilă sau IM non-Q-wave. [70] Tromboliza a fost dăunătoare în această cohortă, cu o incidență mai mare de IM letal și nonfatal (7,4%) comparativ cu placebo (4,9%; $P < 0{,}05$). Mai relevant pentru discuția actuală, studiul a randomizat și pacienții la cateterizarea cardiacă precoce urmată de revascularizare dirijată de anatomie sau la o strategie conservatoare de cateterizare selectivă și revascularizare ca răspuns la ischemia spontană sau ischemia provocată într-un studiu de exercițiu submaximal [201 prediscărcare] . Nu a existat nicio diferență în punctele finale primare de deces, IM nonfatal sau un test de efort pozitiv de 6 săptămâni în subgrupurile invazive sau conservatoare ($P = 0{,}33$ până la 0,78) și nicio diferență în ratele de deces sau IM la 1 an. [71] Ca și în studiul TIMI IIB, o abordare invazivă neselectivă a acestei cohorte ACS nu a condus la un rezultat mai bun. Strategia neselectivă a fost asociată cu o utilizare mai puțin eficientă a resurselor medicale costisitoare. Prin proiectare, aproape toți pacienții din grupul invaziv au primit cateterism cardiac (98%), dar doar 61% au fost sub revascularizare coronariană. Angiografia coronariană a fost efectuată la aproximativ 40% dintre pacienți fără a conduce la o intervenție. În subgrupul conservator selectiv, cateterismul cardiac a fost efectuat la 64% dintre pacienți din cauza ischemiei spontane sau provocate; 77% din acest grup sub -revascularizare. Doar 15% din totalul grupului conservator a suferit angiografie fără revascularizare. Utilizarea procedurilor invazive pentru a defini cine ar trebui să fie supus revascularizării coronariene a fost mai eficientă cu o abordare selectivă ghidată de ischemie.

VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarc tion Strategies in Hospital) au fost mai izbitoare. [72] Similar studiului TIMI IIIB, 920 de pacienți cu IM non-Q-wave au fost randomizați la o strategie invazivă neselectivă sau la o strategie conservatoare de cateterism selectiv cu durere toracică recurentă sau ischemie la imagistica de stres [201] Tl. În acest studiu, decesul sau IM a fost mai mare în grupul invaziv neselectiv la 1 lună și 1 an ($P < 0{,}05$), deși acest lucru nu a mai fost semnificativ statistic la 2 ani. Pacienții conservatori ghidați de ischemie fără angiografie au avut o rată scăzută de deces la 30 de zile (1%), comparabilă cu rata cu angioplastie (1,3%), ceea ce indică faptul că MPI de stres ar putea identifica pacienții cu risc scăzut care nu ar beneficia de intervenție, chiar și atunci când intervenția ar putea fi efectuată cu o rată scăzută de complicații. Ca și în cazul studiului TIMI IIIB, utilizarea resurselor a fost mult mai eficientă în cohorta ghidată de ischemie selectivă. Deși angioplastia a fost efectuată la 96% din grupul invaziv, doar 44% au suferit revascularizare. Mai mult de jumătate din acest subgrup a suferit angiografie fără informația care să conducă la revascularizare. În schimb, doar 15% din cohorta conservatoare ghidată de ischemie a mers la laboratorul de cateterizare fără a trece la revascularizare.

Una dintre criticile la adresa studiului VANQWISH este rata ridicată a mortalității la pacienții cu braț invaziv care au suferit o intervenție chirurgicală de bypass coronarian. Limitările studiilor TIMI II/IIIB și VANQWISH sunt că studiile au fost efectuate înainte de introducerea inhibitorilor plachetari ai glicoproteinei IIb/IIIa și utilizarea de stenturi intracoronariane, care au îmbunătățit, probabil, rezultatul unei abordări invazive. Aceste probleme au fost abordate în procesul TACTICS-TIMI 18. [73] Un total de 2220 de pacienți cu angină instabilă sau NSTEMI au fost tratați cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa și au fost randomizați la abordarea invazivă neselectivă obișnuită (folosind stenturi când este indicat clinic) față de o strategie conservatoare ghidată de ischemie bazată pe ischemia spontană sau pe rezultatele imagistice de efort. În cohorta generală, rezultatul (deces, IM sau reinterne pentru SCA) a fost mai bun în subgrupul invaziv . Acest beneficiu s-a limitat, totuși, la subgrupul cu risc ridicat de pacienți cu modificări ale segmentului ST la prezentare sau un nivel al troponinei serice mai mare de 0,01 mg/ml. La aproximativ 60% dintre pacienții fără acești markeri, nu a existat nicio diferență de rezultat pe baza strategiei. Strategia invazivă a arătat un beneficiu limită într-un subgrup cu risc intermediar pe baza scorului de risc TIMI.

Studiul TACTICS-TIMI 18 sugerează că o abordare invazivă neselectivă poate avea un avantaj la pacienții cu risc ridicat. La pacienții cu risc scăzut, o abordare selectivă ghidată de ischemie a angiografiei și intervenției coronariene pare să conducă la un rezultat cel puțin la fel de bun ca cel al unei strategii neselective. O reanaliza a studiului TIMI IIIB a confirmat acest principiu. [74] Când pacienții cu TIMI IIIB au fost stratificați clinic în funcție de vârstă, modificări electrocardiografice, niveluri enzimatice și simptome, beneficiul unei abordări invazive neselective la 42 de zile a fost observat numai la cei cu risc ridicat sau foarte mare.

subgrup. Cu toate acestea, astfel de pacienți au reprezentat doar 19% din totalul grupului. A existat o tendință pentru un rezultat superior cu o abordare conservatoare selectivă ghidată de ischemie în subgrupurile cu risc scăzut. Până la 1 an, interacțiunea dintre riscul clinic și strategie nu a fost semnificativă statistic.

Studiul FRISC II a comparat, de asemenea, o abordare invazivă și conservatoare la pacienții care prezentau SCA și a găsit un avantaj de rezultat pentru strategia invazivă (9,4% deces sau IM versus 12,1% în grupul conservator la 6 luni). [75] A fost utilizat un prag mai mare de 3 mm de deprimare a segmentului ST la testul de stres înainte de a se referi la angiografie și revascularizare . Drept urmare, deși cohorta a fost un risc destul de mare (57% cu boală multivasală sau principală stângă, 58% cu troponine crescute, 22% cu IM anterior, 46% cu anomalii ale segmentului ST la prezentare), doar 10% din grupul conservator a fost îndrumat pentru angiografie precoce și doar 9% a suferit revascularizare. Atunci când aceleași criterii pentru cateterizarea cardiacă au fost aplicate cohortei VANQWISH, criteriile FRISC II au identificat doar jumătate dintre pacienții cărora s-a constatat că aveau CAD chirurgicală după criteriile VANQWISH. [76] Prin urmare, studiul FRISC II nu abordează rolul unei abordări selective a angiografiei la pacientul cu SCA bazată pe utilizarea imagistică nucleară MPI de stres modernă, sensibilă, pentru a identifica pacienții cu risc de evenimente cardiace.

Experiența de la Spitalul Metodist Baylor cu 2414 de pacienți care
15 prezentau angină instabilă a fost similară cu experiența lor descrisă anterior cu IM acut. [45] Majoritatea pacienților (aproape 80%) au avut cateterism cardiac ca prim test de diagnostic, iar majoritatea au avut revascularizare (vezi Fig. 15-7). Doar 5% au fost mai întâi testați cu MPI nuclear de stres; încă 4% au fost supuși MPI după cateterizare. Similar pacienților cu IM acut, abordarea invazivă nu a condus la un rezultat mai bun la pacienții internați cu angină instabilă. Mortalitatea în spital pentru pacienții supuși cateterismului fără MPI nuclear a fost de 5% comparativ cu 1% la pacienții care au fost evaluați cu MPI ($P < 0{,}001$; vezi Fig. 15-7). Mortalitatea a fost de 6% la pacienții revascularizați evaluați numai cu angiografie, comparativ cu 0% la pacienții supuși MPI nuclear înainte de revascularizare ($P < 0{,}001$). Deși acesta nu a fost un studiu randomizat, diferența de rezultat între abordări nu a putut fi explicată printr-un profil clinic cu risc mai mare în grupul cu cateterizare. A existat o tendință către o incidență mai mare a insuficienței cardiace în grupul MPI nuclear ($P = 0{,}06$). Acest studiu sugerează că utilizarea MPI nucleară pentru a alege pacienții pentru angiografie și revascularizare poate duce la un rezultat mai bun și sună o altă notă de precauție cu privire la o abordare invazivă neselectivă de rutină.

Suprimarea ischemiei detectate de stres Infarctul miocardic și rezultatul

Deși s-a presupus în general că revascularizarea coronariană este mai eficientă decât tratamentul medical în suprimarea ischemiei induse de stres, datele convingătoare arată că ambele sunt eficiente în mod comparabil și, cel mai important, că rezultatul depinde de gradul de suprimare, indiferent de mecanism. Într-un studiu pilot pe 44 de pacienți cu supraviețuitori ai infarctului miocardic acut, Dakik și colegii săi au examinat modificările MPI ale stresului cu adenozină în serie și rezultatele când au fost randomizați la tratament medical optimizat față de intervenția coronariană. [77] Ei au descoperit că gradul de suprimare a ischemiei și numărul de pacienți care au obținut o reducere de peste 9% a ischemiei au fost identice la pacienții tratați medical față de pacienții cu intervenție. Foarte important, rata evenimentelor cardiace a fost foarte scăzută la pacienții cu o reducere de mai mult de 9% a ischemiei, indiferent de tipul de tratament, comparativ cu pacienții fără o astfel de supresie (Fig. 15-8). Aceste observații au fost confirmate în studiul mai mare INSPIRE care a implicat 205 supraviețuitori ai IM acut cu MPI de stres cu risc ridicat (>20% dimensiunea totală a defectului LV,

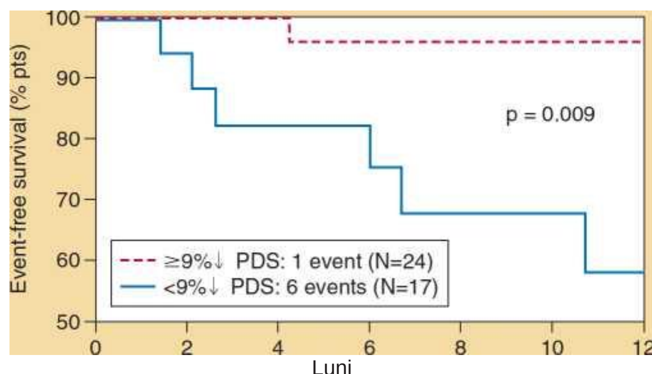


FIGURA 15-8 Supraviețuirea fără evenimente în funcție de gradul de suprimare a ischemiei. Pacienții cu o reducere a dimensiunii defectului de perfuzie (PDS) de >9% prin intervenție coronariană sau tratament medical au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât pacienții cu suprimare mai mică de 9%. *(De la Dakik HA, Kleiman NS, Farmer JA, și colab.: Terapie medicală intensivă versus angioplastie coronariană pentru suprimarea ischemiei miocardice la supraviețuitorii infarctului miocardic acut: un studiu pilot prospectiv randomizat. Circulație 1998;98:2017-2023.)*

>10% defecte reversibile ale VS) care au fost randomizati în mod similar pentru tratament medical optimizat sau revascularizare coronariană. [78] Reducerea absolută a sarcinii ischemice a fost foarte similară la pacienții tratați medical (15% ± 9%) față de pacienții cu revascularizare (16,2% ± 9%). Procentul de pacienți care au obținut o reducere absolută mai mare de 9% a ischemiei a fost, de asemenea, foarte similar (80% vs. 81%; $P = .76$, respectiv). În plus, ratele deceselor cardiace sau IM nu au fost diferite în cele două grupuri (8% vs. 7%; P = nesemnificativ). Este important, deși fiecare cohortă de tratament a arătat o reducere semnificativă a sarcinii ischemice, răspunsurile individuale în cadrul acestor subgrupuri au fost variabile. Deoarece rezultatul depinde de gradul de reducere a sarcinii ischemice, este crucial să se documenteze o astfel de reducere prin repetarea stresului MPI după tratament.

Balonare apicală tranzitorie acută (cardiomiopatie Takotsubo) și imagistica cardiacă nucleară

Balonarea apicală tranzitorie a VS (cardiomiopatie Takotsubo) poate mima IM acut deoarece este asociată cu modificări tranzitorii ale segmentului ST sugestive pentru ischemie, dar este asociată cu coronare normale din punct de vedere angiografic. Prezentarea este adesea asociată cu creșteri marcate ale nivelurilor de catecolamine plasmatice. [79] Ito și asociații [80] au examinat MPI în repaus în serie la 10 pacienți cu cardiomiopatie Takotsubo. Toți pacienții aveau coronare angiografice normale, dar MPI în repaus a prezentat defecte acute de perfuzie apicală care s-au rezolvat la imagistica repetată la 3 până la 9 zile și la 1 lună mai târziu. Această îmbunătățire a perfuziei a fost paralelă cu îmbunătățirea mișcării peretelui. Autorii au speculat că microcirculația afectată a fost un factor cauzal. La 5 zile de la prezentare , [123] Imaging with Iod-123-beta-metil-iodo-fenil-pentadecanoic (I ^{123} BMIPP), un trasor pentru acidul gras miocardic, a arătat defecte mai extinse decât ^{201} Tl-MPI în repaus, în concordanță cu modificările metabolice cauzate de o insultă metabolică. Defectele 123 I-BMIPP s-au rezolvat cu imagistica în serie în decurs de 30 de zile . [81] Burgdorf și colegii de muncă [82] a examinat perfuzia și funcția adrenergică cardiacă cu MPI în repaus și imagistica cu ^{123} I-metaiodobenzilguanidină (MIBG) la 10 pacienți cu cardiomiopatie Takotsubo. Ei au descoperit o scădere a captării cardiace MIBG apicale și eliminare rapidă în concordanță cu modificări ale presinapticului cardiac.

neurotransmisia simpatică la 3 până la 9 zile, în ciuda perfuziei miocardice normale și îmbunătățirea funcției contractile VS în acest stadiu subacut. Eliminarea rapidă a MIBG a fost în concordanță cu niveluri semnificativ crescute de catecolamine circulante documentate în această cohortă. Descoperiri similare au fost raportate de Uchida și colegii [83] cu eliminare crescută de MIBG și niveluri crescute de norepinefrină la pacienții cu acest sindrom care au prezentat o absorbție scăzută a ^{123}I-BMIPP în -concordanță cu o ofensă ischemică. Astfel de anomalii neurohumerale pot juca un rol important în mecanismul fiziopatologic al acestei afecțiuni.

SECȚIA URGENȚE TRIAJUL PACIENȚILOR PREZENTATE CU DURERE TORACICĂ

Identificarea SCA la pacientii care se prezinta la urgente cu simptome nespecifice si modificari ECG nonischemice este problematica deoarece, desi incidența reala este redusa, riscul clinic asociat cu SCA este ridicat si poate fi redus cu un tratament eficient atunci cand diagnosticul este pus corect. În consecință, medicii tind să aibă un prag scăzut de admitere a unor astfel de pacienți, ceea ce duce la costuri mai mari, deși majoritatea pacienților sunt externați mai târziu fără diagnosticul de IM sau angină instabilă. [84] În ciuda celei mai bune judecăți clinice a medicilor, rata IM ratată variază de la 2% la 10%. [85-90] Această dilemă de bază rezultă din natura intrinsecă nespecifică a plângerii prezente și din sensibilitatea și specificitatea scăzute a ECG. [91-93] Factorii de risc clinic s-au dovedit a fi de puțin beneficii din cauza specificității lor scăzute. [94-98] Biomarkerii serici ai imagisticii miocardice (troponina, creatinkinaza, fracțiunea MB) sunt foarte utile pentru a diagnostica IM acut atunci când sunt prelevați în serie în timp, dar nivelurile inițiale la momentul prezentării la urgență au o sensibilitate scăzută pentru IM acut. Injectarea acută a unui agent radionuclid MPI în momentul prezentării, urmată de imagistica precoce, oferă o posibilă tehnică de detectare a ischemiei miocardice în momentul prezentării la urgență. O astfel de abordare poate îmbunătăți sensibilitatea și specificitatea pentru detectarea pacienților cu risc de evenimente cardiace, conducând la un triaj mai rentabil al pacientului problematic.

Date timpurii

În 1976, Wackers și colegii [99] a arătat că o singură injecție de ^{201}Tl a avut o sensibilitate ridicată pentru detectarea pacienților cu IM acut care părea a fi dependentă de timp: sensibilitatea a fost de 100% când a fost injectată în decurs de 6 ore, 96% când a fost injectată în 24 de ore și 79% când a fost injectată după 48 de ore. Imagistica în serie la pacienții individuali a arătat o reducere a dimensiunii defectului în 24 de ore, sugerând că imagistica inițială timpurie a reflectat infarct plus ischemie care s-a rezolvat în timp. Studiile timpurii au arătat o sensibilitate mult mai mică pentru detectarea pacienților cu angină instabilă în comparație cu pacienții cu IM acut. [100] Deși niciun pacient care se prezintă cu infarct miocardic acut nu a avut un studiu imagistic normal, jumătate dintre pacienții care se prezentau cu angină pectorală instabilă au avut imagini normale. Această constatare probabil a fost legată de intervalul larg de timp al injecției cu trasor după prezentarea la serviciul de urgență (10 ore), deoarece alte studii au arătat că sensibilitatea imagistică de repaus ^{201}Tl este dependentă de timp la pacienții care se prezintă cu angină instabilă. Wackers și asociații [101] a constatat că sensibilitatea pentru angina instabilă a fost de 84% atunci când pacienții au fost injectați în decurs de 6 ore de durere în piept, comparativ cu 19% când au fost injectați la 12 până la 18 ore după durerea în piept. Frecvența ischemiei observate la imagistica de repaus ^{201}Tl pare să fie legată de tipul de sindrom clinic de prezentare. [102] După o injecție în repaus de ^{201}Tl, imagistica serială inițială și întârziată a arătat că 19 din 19 pacienți (100%) prezentau cu crescendo efort.

angina instabilă a avut defecte tranzitorii în comparație cu doar 3
din 12 (25%) cu angina de repaus și 4 din 34 (12%) cu angina stabilă ($P < 0{,}0001$). Frecvența ridicată a ischemiei în repaus a apărut în grupul cu angină crescendo, chiar dacă niciun pacient nu a avut dureri în piept în decurs de 4 ore de la injectare.

Aceste studii timpurii, care au folosit toate imagistica plană, au arătat potențialul utilizării acestei tehnici pentru a identifica pacienții cu risc ridicat și cu risc scăzut. Wackers and coworkers [101] au aratat ca injectarea de ^{201}Tl de odihna in 18 ore de durere in piept ar putea identifica 76% dintre pacientii care au continuat sa urmeze un curs complicat de spital. Van der Wieken și colegii [103] au arătat că 99% dintre pacienții care s-au prezentat cu durere toracică și un ECG nediagnostic care au avut studii imagistice normale de ^{201}Tl în repaus în 12 ore de la prezentare nu au dezvoltat un IM acut.

Tomografie computerizată cu emisie de un singur foton pe bază de tehnețiu-99m Imagistica de perfuzie miocardică

Introducerea agenților de perfuzie pe bază de ^{99m}Tc (sestamibi și tetrofosmină) a îmbunătățit potențialul MPI de repaus pentru stratificarea riscului la pacienții cu dureri toracice care se prezintă la [15] secții de urgență. Dozimetria îmbunătățită face agenții mai potriviți pentru SPECT, cu o sensibilitate îmbunătățită pentru detectarea ischemiei și infarctului, în special în teritoriul arterei circumflexe stângi. [104-108] Dozimetria superioară face ca agenții să fie potriviți și pentru evaluarea funcției ventriculare , ceea ce poate îmbunătăți valoarea predictivă a testului. [109, 110] În cele din urmă, deoarece (spre deosebire de ^{201}Tl) distribuția miocardică rămâne stabilă în timp, injectarea unui trasor pe bază de ^{99m}Tc nu trebuie să fie strâns legată în timp cu imagistica, facilitând logistica utilizării acestei tehnici. [111-113] Pacienții pot fi injectați rapid în departamentul de urgență, iar imagistica poate fi aranjată atunci când este convenabil, fără pierderea informațiilor de diagnostic.

Bilodeau și asociații [114] au evaluat sensibilitatea imagistică SPECT după o injecție de ^{99m}Tc-sestamibi în repaus în timpul durerii toracice și după rezoluție la 45 de pacienți care se prezentau la serviciul de urgență fără CAD cunoscută. Sensibilitatea pentru detectarea CAD a fost de 96% când injectarea a avut loc în timpul durerii toracice și de 65% când injectarea a avut loc într-o perioadă fără durere. Această sensibilitate a fost semnificativ mai mare decât pentru electrocardiografia cu 12 derivații (35% până la 38%). Specificitatea pentru MPI în repaus a fost, de asemenea, destul de mare, 79% cu durere toracică și 84% fără. Localizarea defectului de perfuzie a corespuns cu cea mai severă leziune coronariană pe angiografie la 88% dintre pacienți, iar dimensiunea defectului de perfuzie a corelat cu extinderea CAD. Imagistica SPECT Tc-sestamibi de odihnă ^{99m} s-a arătat promițătoare ca instrument pentru screening-ul pacienților la prezentarea la departamentul de urgență cu dureri toracice de origine neclară. Studiile ulterioare au confirmat valoarea sa potențială.

Varetto și colegii de muncă [115] au examinat valoarea predictivă a imagistică SPECT ^{99m}Tc-sestamibi de repaus la o serie de 64 de pacienți care s-au prezentat la serviciul de urgență cu durere toracică, dar ECG nediagnostic. Ulterior, niciunul dintre cei 34 de pacienți cu imagistică normală nu s-a dovedit a avea CAD, în timp ce 27 din 30 de pacienți (90%) cu defecte de perfuzie au fost stabiliți ca având angină instabilă sau au fost excluși pentru IM acut. Dintre cei 14 pacienți cu angină instabilă, 11 au avut defecte, în ciuda faptului că au fost injectați la 2 până la 8 ore (în medie, 5 ore) după ce durerea de repaus a dispărut. Repetarea imaginilor 12 până la 24 de ore mai târziu a arătat rezoluția completă a defectelor. Injectarea de ^{99m}Tc-sestamibi la momentul prezentării părea a fi foarte sensibilă (100%) și specifică (92%) pentru detectarea pacienților cu CAD, chiar dacă injectarea a fost făcută după ce durerea toracică a dispărut timp de câteva ore. Deoarece defectele s-au normalizat cu 24 până la 48 de ore, totuși, a existat o treaptă

rezolvarea ischemiei; rata reflectă probabil severitatea insultei ischemice. Ar fi de așteptat ca sensibilitatea pentru detectarea ischemiei să fie cea mai mare dacă injecția ar fi făcută atunci când durerea toracică era încă prezentă.

Hilton și colegii [116] a făcut următorul pas și a evaluat capacitatea imagistică SPECT ^{99m}Tc-sestamibi de repaus în departamentul de urgență de a prezice evenimentele cardiace ulterioare la 102 pacienți cu simptome anginoase, dar ECG normale sau nediagnostic. Toți pacienții din această serie au fost injectați în timp ce încă aveau dureri în piept. Pacienții fără defecte au avut o rată a evenimentelor cardiace de numai 1%, în timp ce 71% dintre pacienții cu defecte de perfuzie clare au avut evenimente cardiace. Rezultatele imagistice echivoce au fost asociate cu un risc intermediar (13%). Capacitatea de a separa pacienții cu risc scăzut de cei cu risc ridicat a fost superioară pentru imagistica Tc-sestamibi de repaus ^{99m} comparativ cu datele clinice sau electrocardiografice (Figurile 15-9 și 15-10).

Alte studii care au utilizat fie ^{99m} Tc-sestamibi, fie ^{99m} Tc-tetrofosmin au raportat ulterior constatări similare cu privire la o sensibilitate ridicată pentru detectarea pacienților cu risc de IM acut și alte evenimente cardiace. [117-120] Aceasta se traduce printr-o valoare predictivă negativă ridicată pentru astfel de evenimente cardiace (Tabelul 15-2). Imagistica de odihnă în departamentul de urgență poate fi un instrument util pentru a determina dacă un pacient poate fi trimis

acasă în siguranță pentru o evaluare suplimentară în ambulatoriu. O strategie cuprinzătoare orientată spre obiective care integrează riscul clinic și repausul acut ^{99m}Tc-sestamibi MPI a fost introdusă la Colegiul Medical din Virginia (Fig. 15-11). [117, 121] Pacienții de la nivelurile 1 și 2 (risc ridicat până la foarte mare) au fost presupuși a avea ischemie și au fost internați. Pacienții de nivelurile 3 și 4 (risc scăzut până la moderat) au avut un management ghidat de imagistică ^{99m}Tc-sestamibi, în timp ce pacienții de nivel 5 (risc foarte scăzut) au fost trimiși acasă fără teste suplimentare. Dintre 438 de pacienți supuși imagistică acută (nivel

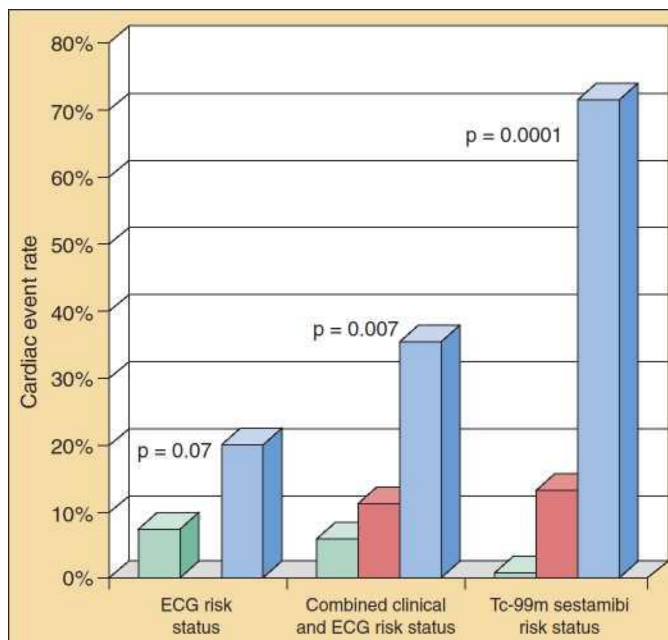


FIGURE 15-9 Risk of cardiac events in patients presenting to the emergency department with chest pain and nondiagnostic ECG, using electrocardiographic results versus electrocardiographic plus clinical data or acute ^{99m}Tc-sestamibi imaging results. The ability to separate low-risk and high-risk subgroups was better with ^{99m}Tc-sestamibi imaging than with the ECG alone or with clinical data. *(From Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. J Am Coll Cardiol 1994;23:1016-1022.)*

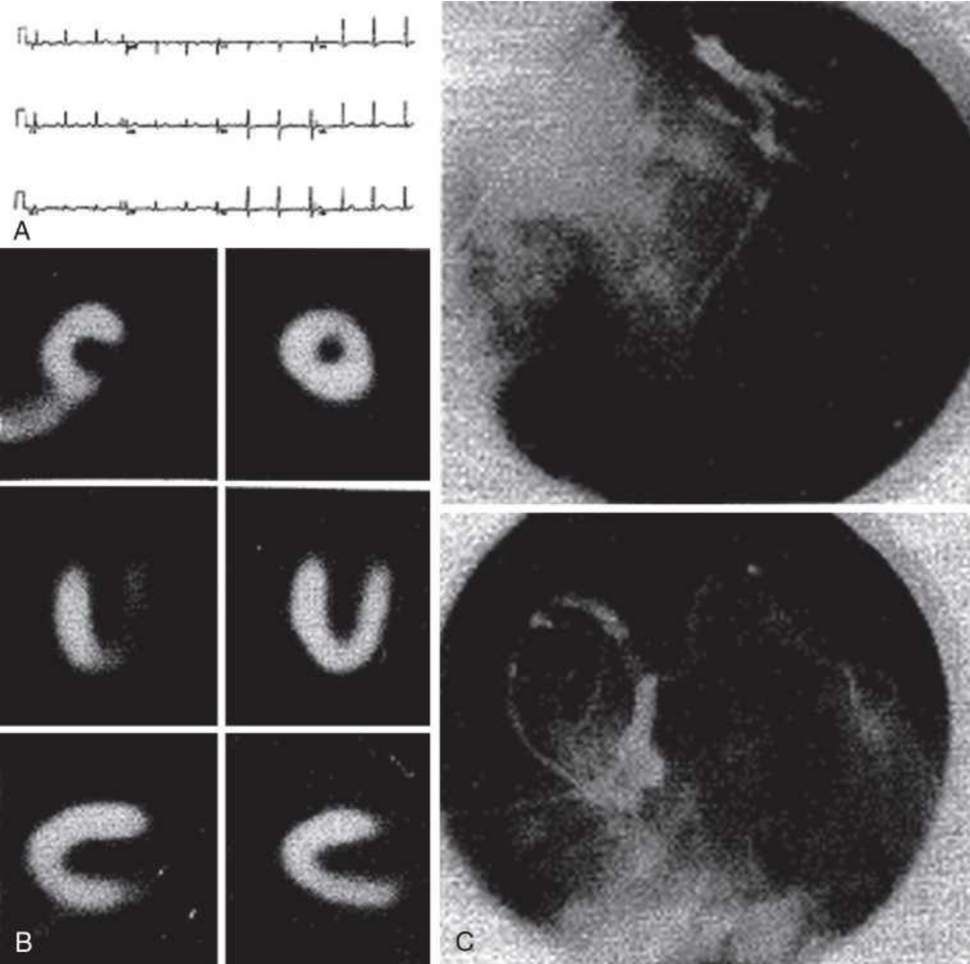


FIGURA 15-10 **A,** un bărbat de 60 de ani care se prezintă cu durere toracică, dar electrocardiogramă nespecifică. **B, Imagistica** acută de ^{99m}Tc-sestamibi în proiecția pe axa scurtă *(sus),* pe axa lungă orizontală *(mijloc)* și pe axa lungă verticală *(jos)* arată un defect de perfuzie în peretele lateral *(coloana stângă).* **C,** Angiografia coronariană a arătat o leziune de grad înalt în artera circumflexă stângă pe proiecțiile oblicului anterior drept *(superior)* și oblicului anterior stâng *(inferior)* . După angioplastia coronariană, repetarea imagistică ^{99m}Tc-sestamibi a arătat rezoluția defectului de perfuzie (**B,** *coloana din dreapta). (De la Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, și colab.: Technetium-99m sestamibi miocardic perfuzie imagistică în sala de urgență evaluarea durerii toracice. J Am Coll Cardiol 1994;23:1016-1022.)*

TABELUL 15—2 Valoarea predictivă negativă a repausului normal ^{99m}Tc-Sestamibi Imaging

Studiu (an)	Nr de Pacienți	Pacienți normali (% din total)	VPN (%)
Bilodeau și colab. (1991) [114]	45	26 (58%)	94
Varetto și colab. (1993) [115]	64	34 (53%)	100
Hilton și colab. (1994) [116]	102	70 (69%)	99
Tatum și colab. (1997) [117]	438	338 (77%)	100
Kontos și colab. (1997) [118]	532	361 (68%)	99
Heller și colab. (1998) [119]	357	204 (57%)	99
Kontos și colab. (1998) [120]	620	379 (61%)	99

*La pacientii care se prezinta la departament de urgenta ent cu dureri toracice si electrocardiogramă nediagnostică. VPN, valoare predictivă negativă.

ACT STRATEGIA PENTRU EVALUAREA DURILOR PENTRU TORAC ȘI TRIAGE BAZAT ȘI ORIENTAT DE RISCURI

Atribuirea nivelului bazată pe caracterul CP, istoricul și ECG inițial

Nivel	Risc	Scop	Dispoziţie	Strategia de diagnosticare
	Foarte sus	Intervenţie	Tratați și admiteți CICU	Prezentarea ECG
2	Ridicat	Intervenţie	Admite CICU	ECG-uri și markeri în serie
3	Moderat	R/în ACS	„Fast track”	Imagistica de perfuzie acută cu ECG-uri în serie
4	Scăzut	Stratificarea riscului	Evaluare ED	Imagistica acută de perfuzie
5	Foarte scăzut	Diagnostic alternativ	Acasă	Sesizare adecvată

Acute cardiac team (ACT) Medical College of Virginia spitals/VCU/Richmond, Va.

FIGURA 15-11 Strategie la Medical College of Virginia Hospitals pentru evaluarea durerii toracice și triajul în departamentul de urgență bazată pe evaluarea riscului clinic și integrarea imagisticii de perfuzie nucleară acută în analiza de decizie pentru pacienții cu risc scăzut și moderat. CICU, unitate de terapie intensivă cardiacă; CP, durere în piept; Urgențe, departamentul de urgențe. *(De la Tatum JL, Jesse RL: Triajul departamentului de urgență și imagistica pacienților cu durere toracică acută. În Zaret BL, Beller GA [eds]; Cardiologie nucleară; Starea tehnicii și Direcții viitoare, ed. a 2-a. St. Louis, Mosby, 1999, pp 468-489.)*

3 sau 4), 338 de pacienți au avut rezultate imagistice normale. În anul următor, niciun pacient cu imagistică normală nu a avut un IM acut și doar 10 (3%) au suferit revascularizare coronariană. În schimb, dintre cei 100 de pacienți cu defecte de perfuzie în repaus, 42 au dezvoltat un eveniment cardiac ischemic, inclusiv 20 (20%) decese sau IM. Imagistica acută de repaus poate juca un rol important în identificarea pacienților cu risc scăzut care pot fi trimiși acasă în siguranță și a pacienților cu risc ridicat care necesită studii suplimentare.

Momentul injectării

După cum s-a menționat, sensibilitatea pentru detectarea ischemiei miocardice folosind repaus ^{99m}Tc-sestamibi MPI scade în timp dacă insulta ischemică se rezolvă. Sensibilitatea este cea mai mare, peste 90%, dacă trasorul este injectat în timp ce pacientul are încă dureri toracice, chiar și fără modificări electrocardiografice. [114] Injectarea devreme după ce durerea toracică s-a rezolvat, în decurs de 2 până la 8 ore, poate încă detecta pacienții cu CAD până la 79% din timp. [115] Este probabil ca durata de timp după încetarea durerii toracice în repaus ^{99m}Tc-sestamibi MPI va prezenta în continuare defecte de perfuzie este legată de amploarea și severitatea insultei ischemice.

^{123}I-BMIPP poate avea aplicații unice în cadrul departamentului de urgență. [122] Deoarece ischemia modifică substratul metabolic miocardic de la acizi grași la glucoză, astfel de modificări metabolice pot persista mai mult timp decât reducerea perfuziei. Prin urmare, un agent de imagistică, cum ar fi ^{123}I-BMIPP, poate prezenta scăderi ale captării după ischemia miocardiană care persistă atunci când perfuzia miocardică a revenit la normal și, prin urmare, poate fi mai valoroasă în cadrul departamentului de urgență. Într-o serie de 111 pacienți cu sindroame de durere toracică acută care s-au rezolvat cu 1 până la 5 zile înainte de prezentare, imagistica ^{123}I-BMIPP a avut o sensibilitate de 74% pentru detectarea CAD, comparativ cu doar 38% pentru ^{99m}Tc-sestamibi MPI (I-18). În mod clar, sunt necesare mai multe date pentru a stabili utilitatea imagistică ^{123}I-BMIPP în cadrul departamentului de urgență.

Cost-eficiență

Mai multe studii au evaluat potențialele economii de costuri asociate cu utilizarea imagistică acută a departamentului de urgență pentru a ghida managementul. Într-o serie de pacienți care se prezintă la departamentul de urgență cu dureri toracice inexplicabile, Weissman și asociații [123] au comparat costurile imagistică acută cu ^{99m}Tc-sestamibi plus costurile tratamentului modificat pe baza rezultatelor imagistice cu costurile gestionării pacienților înainte de introducerea imagistică. Folosind imagistica acută pentru a ghida managementul, costurile au fost reduse cu aproape 800 USD per pacient și niciun pacient nu a fost trimis acasă pe baza normalului.

imagistica a avut un eveniment advers. În mod similar, Radensky și colegii [124] au comparat o strategie de utilizare a imagisticii acute ^{99m}Tc-sestamibi pentru a ghida internarea (scanare pozitivă) sau externare (scanare normală) cu o strategie care a folosit doar date clinice și electrocardiografice. Ei au descoperit că costurile au fost reduse cu mai mult de 1000 USD per pacient prin utilizarea imagistică acută pentru a ghida triajul pacienților. Economiile de costuri au fost rezultatul unei rate mult mai scăzute de admitere pentru pacienții care nu au avut evenimente cardiace cu strategia ghidată de imagistică (14%) față de strategia ghidată de date clinice și electrocardiografice (54%). În același timp, sensibilitatea pentru detectarea pacienților cu risc de evenimente cardiace folosind imagistica nu a fost compromisă - 94% față de 88% pentru strategia datelor clinice și electrocardiografice.

Stowers și colegii de muncă [125] au comparat utilizarea resurselor și rezultatul pacienților cu risc intermediar care se prezintă la departamentul de urgență cu durere toracică și fără dovezi electrocardiografice de ischemie acută, care au fost randomizați la un management convențional sau ghidat de MPI ^{99m}Tc-sestamibi. În grupul ghidat de MPI, pacienții au fost tratați conform unui protocol predefinit bazat pe rezultatele imagistice. Pacienții cu o scanare pozitivă au fost supuși cateterismului cardiac, în timp ce pacienții cu o scanare negativă au fost supuși testării pe bandă de alergare. Pacienții din grupul de tratament convențional au fost gestionați la discreția medicului lor. Anchetatorii au descoperit că, deși ratele de evenimente în spital și de 30 de zile au fost similare, pacienții ghidați de MPI au avut costuri medii în spital cu 1843 USD mai puțin și spitalizări cu 2 zile mai scurte decât pacienții tratați în mod convențional. Economiile de costuri au fost legate de o rată mai mică de cateterism cardiac și de șederea mai scurtă.

Contribuția MPI de repaus la decizia de triaj în camera de urgență a fost examinată într-un studiu randomizat care a implicat 2475 de pacienți care prezentau posibile sindroame coronariene acute, dar ECG nediagnostic sau normal. [126] Pacienții randomizați la strategia MPI au avut mai puține internări (47,5% față de 56,1%; $P < 0,001$), dar nu a existat nicio diferență de rezultat în comparație cu strategia obișnuită. Un pacient din fiecare grup despre care s- a determinat ulterior că are sindrom coronarian acut (0,1%) a fost trimis acasă. Astfel, încorporarea MPI în luarea deciziilor departamentului de urgență a redus admiterea inutile fără a reduce admiterea adecvată pentru

ischemie acută. Un raport ulterior din acest grup a constatat o reducere similară a internărilor inutile în subgrupul cu diabet zaharat, deși rata generală de admitere a fost mai mare. [127]

Kontos și colegii [128] au raportat impactul costurilor implementării algoritmului pentru departamentul de urgență al Colegiului Medical din Virginia, descris anterior, care încorporează MPI. Ei au descoperit că noua strategie cu MPI a redus costurile în general pentru fiecare nivel de risc și a fost asociată cu o rată mai mică a angiografiei și o durată mai scurtă a șederii.

MPI de repaus acut în departamentul de urgență poate fi un instrument eficient de diagnostic și prognostic care poate ajuta medicii să ia decizii de management pentru pacienții cu sindroame de durere toracică neamendată, ceea ce duce la economii de costuri fără a compromite rezultatele pacientului. Acest instrument ar trebui să devină din ce în ce mai atractiv pe măsură ce presiunile pentru limitarea costurilor cresc, în același timp cu creșterea utilizării resurselor departamentului de urgență.

CONCLUZII

Tehnicile de cardiologie nucleară au o valoare diagnostică și prognostică puternică, care îi poate ajuta pe medici să ia decizii de
15 management în timp util și rațional pentru un spectru larg de pacienți cu SCA. Prin distingerea pacientului cu risc scăzut care nu ar beneficia de teste sau intervenții suplimentare de pacientul cu risc ridicat care ar beneficia, tehnicile nucleare pot duce la utilizarea eficientă din punct de vedere al costurilor a resurselor medicale și la optimizarea rezultatului pacientului. De asemenea, ele pot ajuta la evaluarea prezenței miocardului viabil la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ca un ghid suplimentar către revascularizare.

REFERINȚE

1. Stratificarea riscului și supraviețuirea după infarctul miocardic. N Engl J Med 1983; 309:331-336.
2. Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML și colab.: Valoarea fracției de ejecție a ventriculului stâng al repausului cu radionuclizi și efortului în evaluarea supraviețuirii pacienților după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut: Rezultatele trombolizei în infarctul miocardic (TIMI) studiul de fază II. Grupul de studiu TIMI. J Am Coll Cardiol 1995;26: 73-79.
3. Rouleau JL, Talajik M, Sussex B, et al: Pacienții cu infarct miocardic în anii 1990 - factorii lor de risc, stratificarea și supraviețuirea în Canada: Studiul de evaluare canadian a infarctului miocardic (CAMI). J Am Coll Cardiol 1996;27:1119-1127.
4. Simoons ML, Vos J, Tijssen JG și colab.: Beneficiul pe termen lung al terapiei trombolitice precoce la pacienții cu infarct miocardic acut: urmărirea pe 5 ani a unui studiu realizat de Institutul Interuniversitar de Cardiologie din Țările de Jos. J Am Coll Cardiol 1989;14:1609-1615.
5. Dakik HA, Mahmarian JJ, Kimball KT, și colab.: Valoarea prognostică a exercițiului ^{201} Tomografia Tl la pacienții tratați cu terapie trombolitică în timpul infarctului miocardic acut . Circulation 1996;94:2735-2742.
6. Beller GA: Cardiologie nucleară clinică. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 21-36.
7. Christian TF, Behrenbeck T, Pellikka PA, et al: Nepotrivirea funcției ventriculare stângi și a dimensiunii infarctului demonstrate de imagistica cu technețiu-99m-izonitril după terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut: Identificarea asomării miocardice și a hiperkineziilor. J Am Coll Cardiol 1990;16:1632-1638.
8. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE: Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2002;39: 1151-1158.
9. Brown KA: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică cu taliu-201: Un instrument de diagnostic îmbătrânește. Circulation 1991;83:363-381.
10. Brown KA: Valoarea prognostică a imagisticii de perfuzie miocardică: stadiul tehnicii și noi dezvoltări. J Nucl Cardiol 1996;3:516-537.
11. Brown KA, Boucher CA, Okada RD și colab.: Valoarea prognostică a imagistică cu taliu-201 la efort la pacienții care se prezintă pentru evaluarea durerii toracice. J Am Coll Cardiol 1983;1:994-1001.
12. Ladenheim ML, Pollack BH, Royanski A și colab.: Amploarea și severitatea reperfuziei miocardice ca predictori ai prognosticului la pacienții cu suspiciune de boală coronariană. J Am Coll Cardiol 1986;7:464-471.
13. Eitzman D, Al-Aour Z, Kanter HL și colab: Rezultatul clinic al pacienților cu boală coronariană avansată după studii de viabilitate cu tomografie cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol 1992;20:559-565.
14. Lee KS, Marwick TH, Cook SA și colab.: Prognosticul pacienților cu disfuncție ventriculară stângă , cu și fără miocard viabil după infarct miocardic. Circula tion 1994;90:2687-2694.
15. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N și colab.: Valoarea prognostică a creșterii absorbției de deoxiglucoză fluor-18 la pacienții cu infarct miocardic: comparație cu imagistica cu taliu de stres. J Am Coll Cardiol 1993;22:1621-1627.
16. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB și colab.: Predicția evenimentelor cardiace după infarctul miocardic necomplicat: un studiu prospectiv care compară scintigrafia cu taliu-201 la exercițiu de descărcare și angiografia coronariană. Circulation 1983;68:321-336.
17. Wilson WW, Gibson RS, Nygaard TW și colab.: Infarctul miocardic acut asociat cu boala coronariană a unui singur vas: O analiză a rezultatului clinic și a importanței prognostice a permeabilității vaselor și a miocardului ischemic rezidual. J Am Coll Cardiol 1988;11:223-234.
18. Travin MI, Dessouki A, Cameron T, Heller GV: Utilizarea imagistică SPECT cu tehnețiu-99m sestamibi de efort pentru a detecta ischemia reziduală și pentru stratificarea riscului după infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1995;74:665-669.
19. Chikamori T, Yamashina A, Hida S, Nishimura T: Valoarea diagnostică și prognostică a imagisticii BMIPP. J Nucl Cardiol 2007;14:111-125.
20. Nanasato M, Hirayama H, Ando A și colab.: Valoarea predictivă incrementală a scintigrafiei miocardice cu ^{123}I-BMIPP la pacienții cu infarct miocardic acut tratați cu intervenție coronariană percutanată primară. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:1512-1521.
21. Boucher CA, Zir LM, Beller GA, et al: Creșterea absorbției pulmonare a taliului-201 în timpul imagistică miocardică de efort: implicații clinice, hemodinamice și angiografice la pacienții cu boală coronariană. Am J Cardiol 1980;46:189-196.
22. Brown KA, McKay R, Heller GV și colab.: determinanți hemodinamici ai absorbției pulmonare a taliului-201 la pacienți în timpul stresului de stimulare atrială. Am Heart J 1986;111: 103-107.
23. Bingham JB, McKusick KA, Strauss HW și colab: Influența bolii coronariene asupra absorbției pulmonare a taliului-201. Am J Cardiol 1980;46:821-826.
24. Bodenheimer MM, Wackers FJTH, Schwartz RG și colab.: Semnificația prognostică a unui defect de taliu fix la una până la șase luni după debutul infarctului miocardic acut sau al anginei instabile. Grupul de cercetare multicentric în ischemie miocardică. Am J Cardiol 1994;74:1196-1200.
25. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, și colab.: Cuantificarea activității pulmonare cu taliu-201 după exercițiul vertical la persoane normale: importanța ritmului cardiac de vârf și a utilizării propranololului în definirea valorilor normale. Am J Cardiol 1984;53:1678-1682.
26. Kushner FG, Okada RD, Kirshenbaum HD și colab.: Absorbția pulmonară a taliului-201 după testarea de stres la pacienții cu boală coronariană. Circulation 1981;63:341-347.
27. Kaul S, Finkelstein DM, Homma S și colab.: Superioritatea variabilelor cantitative ale taliului-201 de exercițiu în determinarea prognosticului pe termen lung la pacienții ambulatori cu dureri toracice: o comparație cu cateterismul cardiac. J Am Coll Cardiol 1988; 12:25-34.
28. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB și colab.: Importanța prognostică a absorbției taliului de către plămâni în timpul exercițiului în boala coronariană. N Engl J Med 1987;317: 1486-1489.
29. Lette J, Lapointe J, Waters D și colab.: Dilatarea tranzitorie a cavității ventriculare stângi în timpul imagistică cu dipiridamol-taliu ca indicator al bolii coronariene severe. Am J Cardiol 1990;66:1163-1170.
30. Stolzenberg J: Dilatarea cavității ventriculare stângi la scanările de stres cu taliu ca indicator al bolii ischemice. Clin Nucl Med 1980;5:289-291.
31. Weiss AT, Berman DS, Lew AS și colab.: Dilatarea ischemică tranzitorie a ventriculului stâng la scintigrafia cu taliu-201 de stres: un marker al bolii coronariene severe și extinse. J Am Coll Cardiol 1987;9:752-759.
32. Krawczynska EG, Weintraub WS, Garcia EV și colab.: Dilatația ventriculară stângă și boala coronariană multivasală pe SPECT cu taliu-201 sunt indicatori de prognostic importanți la pacienții cu defecte mari în distribuția descendentă anterioară stângă. Am J Cardiol 1994;74:1233-1239.
33. Young DZ, Guiney TE, McKusick KA și colab.: Demascarea potențialei ischemie miocardică cu imagistica cu dipiridamol-taliu la pacienții cu teste de efort normal submaximal cu taliu. Am J Noninvas Cardiol 1987;1:11-17.
34. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, et al: Scintigrafia dipiridamol-taliu-201 în predicția evenimentelor cardiace viitoare după infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1984;310:1014-1018.
35. Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S și colab.: Tomografie computerizată cu emisie de un singur foton cu adenozină ^{201} Tl pentru evaluarea timpurie a pacienților care supraviețuiesc infarctului miocardic acut. Circulation 1993;87:1197-1210.
36. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF și colab: Rolul tomografiei cu adenozină taliu-201 pentru definirea riscului pe termen lung la pacienții după infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1995;25:1333-1340.
37. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roeland JR: Imagistica perfuziei miocardice de stres cu dobutamina. J Am Coll Cardiol 2000;36:2017-2027.
38. Geleijnse ML, Elhendy A, Van Domburg RT și colab.: Semnificația prognostică a scintigrafiei normale cu sestamibi de stres dobutamina-atropină la femeile cu durere toracică. Am J Cardiol 1996;77:1057-1061.
39. Geleijnse ML, Elhendy A, Van Domburg RT și colab.: Valoarea prognostică a scintigrafiei de perfuzie sestamibi-99m cu stresul dobutamina-atropină la pacienții cu dureri toracice. J Am Coll Cardiol 1996;28:447-454.
40. Geleijnse ML, Elhendy A, Cornel JH și colab.: Imagistica cardiacă pentru stratificarea riscului cu teste de stres cu dobutamina-atropină la pacienții cu durere toracică: ecocardiografie, scintigrafie de perfuzie sau ambele? Circulation 1997;96:137-147.
41. Senior R, Raval U, Lahiri A: Valoarea prognostică a tomografiei computerizate cu emisie de foton unic (SPECT) de dobutamina de stres-99m sestamibi la pacienții cu suspiciune de boală coronariană. Am J Cardiol 1996;78:1092-1096.
42. Calnon DA, McGrath PD, Doss AL și colab.: Valoarea prognostică a stresului de dobutamina technețiu-99m sestamibi cu emisie de un singur foton, tomografie computerizată, imagistica de perfuzie miocardică: stratificarea unei populații cu risc ridicat. J Am Coll Cardiol 2001;38: 1511-1517.
43. Van Damme H, Pierard L, Gillain D și colab.: Evaluarea riscului cardiac înainte de chirurgia vasculară: un studiu prospectiv care compară evaluarea clinică, stresul cu dobutamina

ecocardiografie și dobutamina Tc-99m sestamibi tomoscintigrafie. Cardiovasc Surg 1997;5:54-64.

44. Elliott BM, Robison JG, Zellner JL, Hendrix GH: Dobutamine-201Tl imaging: Evaluarea riscului cardiac asociat cu chirurgia vasculară. Circulation 1991;84(Suppl III):III54-III60.

45. Coma-Canella I, Gomez Martinez MV, Rodrigo F, Castro Beiras JM: Testul de stres cu dobutamina cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton de taliu-201 și angiografie cu radionuclizi: studiu postinfarct. J Am Coll Cardiol 1993;22: 399-406.

46. Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JR și colab.: Imagistica SPECT cu dobutamina taliu-201 pentru evaluarea peri-infarctului și a ischemiei miocardice la distanță. J Nucl Med 1996;37:1951-1956.

47. Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JR, și colab.: Comparație între cardiografia ecografică de stres cu dobutamina și scintigrafia de perfuzie miocardică SPECT cu 99m-techneţiu sestamibi pentru prezicerea extinderii bolii coronariene la pacienții cu infarct miocardic vindecat. Am J Cardiol 1997;79:7-12.

48. Lancellotti P, Benoit T, Rigo R, Pierard LA: Ecocardiografia de stres cu dobutamina versus SPECT cantitativ cu techneţiu-99m sestamibi pentru detectarea stenozei reziduale și a bolii multivasale după infarctul miocardic. Heart 2001;86:510-515.

49. Leppo JA, Boucher CA, Okada RD, și colab.: Imagistica miocardică serială Tl-201 după perfuzie de dipiridamol: utilitate de diagnostic în detectarea stenozelor coronariene și relația cu mișcarea peretelui regional. Circulation 1982;66:649-656.

50. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, et al: Dipyridamole cardiac imaging. Am Heart J 1988;115:432-443.

51. Homma S, Gilliland Y, Guiney TE, et al: Siguranța dipiridamolului intravenos pentru testarea de stres cu imagistica cu taliu. Am J Cardiol 1987;59:152-154.

52. Iskandrian AS, Verani MS: Testarea farmacologică de stres și alte tehnici alternative în diagnosticul bolii coronariene. În Iskandrian AS, Verani MS (eds): Nuclear Cardiac Imaging: Principles and Applications, ed. a 2-a. Philadelphia, FA Davis, 1995.

53. Brown KA, O'Meara J, Chambers CE, Plante DA: Capacitatea imagistică cu dipiridamol-taliu-201 la 1 până la 4 zile după infarctul miocardic acut de a prezice evenimente ischemice miocardice recurente în spital și târziu. Am J Cardiol 1990;65:160-167.

54. Brown KA, Heller GV, Landin RJ și colab.: Imagistica SPECT timpurie cu dipiridamol Tc99m-sestamibi la 2-4 zile după infarctul miocardic acut prezice evenimente cardiace în spital și după eliberare : comparație cu imagistica de efort submaximal. Tiraj 1999;100:2060-2066.

55. Mahmarian JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG și colab.: Un studiu multinațional pentru a stabili valoarea imagistică precoce a perfuziei miocardice cu adenozină techneţiu-99m sestamibi în identificarea unui grup cu risc scăzut pentru externarea precoce a spitalului după infarctul miocardic acut . J Am Coll Cardiol 2006;48:2448-2457.

56. Grupul de studiu TIMI: Comparația strategiilor invazive și conservatoare după tratamentul cu activator de plasminogen tisular intravenos în infarctul miocardic acut: Rezultatele studiului de fază II privind tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Grupul de studiu TIMI. N Engl J Med 1989;320:618-627.

57. Grupul de studiu SWIFT Trial: Trial SWIFT de intervenție electivă întârziată vs. tratament conservator după tromboliza cu anistreplază în infarctul miocardic acut. Grupul de studiu SWIFT (Ar trebui să intervenim în urma trombolizei?). BMJ 1991;302:555-560.

58. Ellis SG, Mooney MR, George BS și colab.: Studiu randomizat de angioplastie electivă tardivă versus managementul conservator pentru pacienții cu stenoze reziduale după tratamentul trombolitic al infarctului miocardic. Grupul de studiu Tratamentul stenozelor post-trombolitice (TOPS). Tiraj 1992;86:1400-1406.

59. Dakik HA, Verani MS: Utilizarea testelor de stres invazive și nucleare la pacienții cu sindroame ischemice acute într-un spital mare, urban, afiliat universitar. J Nucl Cardiol 2000;7:328-332.

60. Cannon CP, Braunwald E: Angina instabilă și evaluarea non-ST infarctul miocardic . În Zippes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (eds): Heart Disease, vol. 2, a 7 -a ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 1243.

61. Grambow DW, Topol EJ: Efectul terapiei medicale maxime asupra refractarității anginei pectorale instabile. Am J Cardiol 1992;70:577-581.

62. Hillert MC, Narahara KA, Smitherman TC și colab.: Imagistica de perfuzie cu taliu-201 după tratamentul anginei pectorale instabile: relație cu rezultatul clinic. West J Med 1986;145:355-340.

63. Madsen JK, Stubgaard M, Utne HE și colab.: Prognostic și scintigrafie cu taliu-201 la pacienții internați cu durere toracică fără infarct miocardic acut confirmat. Br Heart J 1988;59:184-189.

64. Marmur JD, Freeman MR, Langer A și colab.: Prognostic în angina instabilă stabilizată din punct de vedere medical: monitorizarea precoce a segmentului Holter ST în comparație cu tomografia cu taliu la efort înainte de descărcare. Ann Intern Med 1990;113:575-579.

65. Brown KA: Valoarea prognostică a imagisticii perfuziei miocardice cu taliu-201 la pacienții cu angină instabilă care răspund la tratament medical. J Am Coll Cardiol 1991;17:1053-1057.

66. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD și colab.: tomografie miocardică cu tehneţiu-99m de exercițiu pentru stratificarea riscului la bărbații cu angină pectorală instabilă tratată medical. Am J Cardiol 1995;76:236-240.

67. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ și colab.: infarctul miocardic cu undă Q versus infarctul miocardic fără undă Q : o distincție fără sens. J Am Coll Cardiol 1999;33:576-582.

68. Gibson RS, Beller GA, Gheorghiade M și colab: Prevalența și semnificația clinică a ischemiei miocardice reziduale la 2 săptămâni după infarctul miocardic necomplicat fără undă Q: studiu prospectiv de istorie naturală. Circulation 1986;73:1186-1198.

69. Dorbaala S, Giugliano RP, Logsetty G și colab.: Valoarea prognostică a imagistică de perfuzie miocardică SPECT la pacienții cu niveluri crescute de troponină I cardiacă și prezentare clinică atipică. J Nucl Cardiol 2007:14:53-58.

70. Grupul de studiu TIMI: Efectele activatorului de plasminogen tisular și o comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Rezultatele studiului TIMI IIIB. Circulation 1994;89:1545-1556.

71. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH și colab.: Rezultatele unui an ale trombolizei în infarctul miocardic (TIMI) IIIB trial: O comparație randomizată a activatorului plasminogenului de tip țesut versus placebo și strategiile invazive timpurii versus conservatoare timpurii în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. J Am Coll Cardiol 1995;26:1643-1650.

72. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH și colab.: Rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut fără undă Q repartizați aleatoriu unei strategii invazive în comparație cu o strategie de management conservatoare. N Engl J Med 1998;338:1785-1792.

73. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al; TACTICE (Tratați angina pectorală cu Aggrastat și determinați costul terapiei cu o strategie invazivă sau conservatoare) — Tromboliza în infarctul miocardic 18 Investigatori: Comparația strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul tirofiban al glicoproteinei IIb (IIIa). N Engl J Med 2001;344:1879-1887.

74. Solomon DH, Stone PH, Glynn RJ, et al: Utilizarea stratificării riscului pentru a identifica pacienții cu angină instabilă care sunt cel mai probabil să beneficieze de o strategie de management invazivă versus conservatoare. J Am Coll Cardiol 2001;38:969-978.

75. FRagmin și revascularizarea rapidă în timpul instabilității în boala coronariană Investigatori: tratamentul invaziv în comparație cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă: studiu prospectiv multicentric randomizat FRISC II. Lancet 1999;354:708-715.

76. Goyal A, Samaha FF, Boden WE și colab.: Criteriile de testare de stres utilizate în brațul conservator al studiului FRISC-II subdetectează boala coronariană chirurgicală atunci când sunt aplicate pacienților din studiul VANQWISH. J Am Coll Cardiol 2002;39:1601.

77. Dakik HA, Kleiman NS, Farmer JA și colab.: Terapie medicală intensivă versus angioplastie coronariană pentru suprimarea ischemiei miocardice la supraviețuitorii infarctului miocardic acut: un studiu pilot prospectiv randomizat. Tiraj 1998;98:2017-2023.

78. Mahmarian JJ, Dakik H, Filipchuk NG, et al: O strategie inițială a terapiei medicale intensive este comparabilă cu cea a revascularizării coronariene pentru suprimarea ischemiei scintigrafice la supraviețuitorii cu risc ridicat, dar stabili, ai infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2006;48:2458-2467.

79. Gianni M, Dentali F, Grandi AM și colab.: Sindromul de balonare apical sau cardiomiopatia Takotsubo: O revizuire sistematică. Eur Heart J 2006;27:1523-1529.

80. Ito K, Sugihara H, Katoh S, et al: Evaluarea cardiomiopatiei Takotsubo (ampula) folosind SPECT miocardic 99mTc-tetrofosmin - comparație cu sindromul coronarian acut . Ann Nucl Med 2003;17:115-122.

81. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al: Perfuzia miocardică și metabolismul acizilor grași la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asemănătoare tako-tsubo. J Am Coll Cardiol 2003;41:743-748.

82. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V: Alterări regionale în inervația simpatică miocardică la pacienții cu balonare apicală tranzitorie a ventriculului stâng (cardiomiopatie Tako-Tsubo). J Nucl Cardiol 2008;15:65-72.

83. Uchida Y, Nanjo S, Fujimoto S, et al: Studii de scintigrafie asupra etiologiei cardiomiopatiei ampulei. J Cardiol 2008;51:121-130.

84. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, și colab.: Durere toracică acută în camera de urgență: Identificarea și examinarea pacienților cu risc scăzut. Arch Intern Med 1985;145:65-69.

85. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al: Caracteristicile clinice și istoria naturală a pacienților cu infarct miocardic acut trimiși acasă de la camera de urgență. Am J Cardiol 1987;60:219-224.

86. McCarthy BD, Beshanky JR, D'Agostino RB, et al: Diagnosticele ratate ale infarctului miocar acut în departamentul de urgență rezultate dintr-un studiu multicentric. Ann Emerg Med 1993;22:579-582.

87. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP și colab.: Un instrument predictiv pentru a îmbunătăți practicile de admitere în unitatea de îngrijire coronariană în boala cardiacă ischemică acută: un studiu prospectiv multicentric. N Engl J Med 1984;310:1273-1278.

88. Puleo PR, Meyer D, Wathen C și colab.: Utilizarea unui test rapid al subformelor de creatin kinaza-MB pentru a diagnostica sau a exclude infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1994;331:561-566.

89. Rouan GW, Hedges JR, Toltzis R, și colab.: O durere în clinică toracică pentru a îmbunătăți urmărirea pacienților eliberați dintr-un departament de urgență al unui spital de predare universitar urban . Ann Emerg Med 1987;16:1145-1150.

90. Tierney WM, Fitzgerald J, McHenry R, și colab.: Estimările medicilor privind probabilitatea de infarct miocardic la pacienții de urgență cu dureri toracice. Med Decis Making 1986;6:12-17.

91. Young GP, Green TR: Rolul ECG unic, creatin kinazei și CKMB în diagnosticarea pacienților cu durere toracică acută. Am J Emerg Med 1993;11:444-449.

92. Zarling EJ, Sexton H, Milnor PJ: Eșecul de a diagnostica infarctul miocardic acut: experiența clinicopatologică la spitalul comunitar mare. JAMA 1983;250: 1177-1181.

93. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R și colab.: Diagnosticele ratate de ischemie cardiacă acută în departamentul de urgență. N Engl J Med 2000;342:1163-1170.

94. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, și colab.: Un protocol derivat de computer pentru a ajuta la diagnosticarea pacienților din camera de urgență cu durere toracică acută. N Engl J Med 1982;307:588-596.

95. Goldman L, Cook EF, Brand DA și colab.: Un protocol computerizat pentru a prezice infarctul miocardic la pacienții din departamentul de urgență cu dureri în piept. N Engl J Med 1988; 318:797-803.

96. Tierney WM, Roth BJ, Psaty B și colab.: Predictorii infarctului miocardic la pacienții din camera de urgență. Crit Care Med 1985;13:526-531.

97. Jayes RL Jr, Beshansky JR, D'Agostino RB, et al: Rapoartele pacientilor despre factorii de risc coronarian prezic ischemia cardiaca acuta in departamentul de urgenta? Un studiu multicentric. J Clin Epidemiol 1992;45:621-626.

98. Rouan GW, Lee TH, Cook EF și colab.: Caracteristicile clinice și rezultatul infarctului miocardic acut la pacienții cu electrocardiograme inițial normale sau nespecifice (un raport al studiului multicentric al durerii toracice). Am J Cardiol 1989;64: 1087-1092.

99. Wackers FJ, Sokole EB, Samson G și colab.: Valoarea și limitările scintigrafiei cu taliu-201 în faza acută a infarctului miocardic. N Engl J Med 1976;295:1-5.



100. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al: Valoarea potențială a scintigrafiei cu taliu-201 ca mijloc de selectare a pacienților pentru unitatea de îngrijire coronariană. Br Heart J 1979;41:111-117.
101. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL și colab.: Scintigrafie cu Thallium-201 în angina pectorală instabilă. Circulation 1978;57:738-742.
102. Brown KA, Okada RD, Boucher CA, și colab.: Imagistica serială cu taliu-201 în repaus la pacienții cu angină pectorală instabilă și stabilă: Relația dintre perfuzia miocardică în repaus și sindromul clinic de prezentare. Am Heart J 1983;106:70-77.
103. van der Wieken LR, Kan G, Belfer AJ și colab.: Scanarea cu taliu-201 pentru a decide admiterea în CCU la pacienții cu electrocardiograme nediagnosticate. Int J Cardiol 1983;4: 285-295.
104. Ritchie JL, Williams DL, Harp G și colab.: Tomografia transaxială cu taliu-201 pentru detectarea infarctului miocardic la distanță: comparație cu imagistica plană. Am J Cardiol 1982;50:1236-1241.
105. Tamaki S, Kambara H, Kadota K și colab.: Detectarea îmbunătățită a infarctului miocardic prin tomografie computerizată cu emisie cu taliu-201: Relație cu dimensiunea infarctului. Br Heart J 1984;52:621-627.
106. Whal JM, Hakki AH, Iskandrian AS și colab.: Caracterizarea scintigrafică a infarctului miocardic acut cu unde Q și non-undă Q. Am Heart J 1985;109:769-775.
107. DePasquale EE, Nody AC, DePuey EG și colab: Tomografie cantitativă rotațională cu taliu-201 pentru identificarea și localizarea bolii coronariene. Circulation 1988;77:316-327.
108. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, și colab: Îmbunătățirea performanței de diagnosticare a tomografiei computerizate cu emisie de un singur foton de exercițiu taliu-201 peste imagistica plană în diagnosticul bolii coronariene: O analiză caracteristică de operare a receptorului. J Am Coll Cardiol 1989;13:600-612.
109. DePuey EG, Rozanski A: Utilizarea SPECT cu tehnețiu-99m-sestamibi pentru a caracteriza defectele miocardice fixe ca infarct sau artefact. J Nucl Med 1995;36:952-955.
110. Nicholson CS, Tatum JL, Jesse RL și colab.: Valoarea imagistică de perfuzie sestamibi Tc-99m gated tomographic în sindroamele ischemice acute. J Nucl Cardiol 1995;2:S57.
111. Okada RD, Glover D, Gafney T, Williams S: Cinetica miocardica a technetiului-99m-hexakis-2-metoxi-2-metilpropil izonitril. Circulation 1988;77:491-498.
15
112. Li QS, Frank TL, Franceschi D și colab.: Technețiu-99m-metoxi izobutil izonitril (RP30) pentru cuantificarea ischemiei și reperfuziei miocardice la câini. J Nucl Med 1988;29:1539-1548.
113. Christian TF, Clements IP, Gibbons RJ: Identificarea noninvazivă a miocardului cu risc la pacienții cu infarct miocardic acut și electrocardiograme nediagnostice cu technețiu-99m-sestamibi. Circulation 1991;83:1615-1620.
114. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J și colab.: Tomografia sestamibi cu technețiu-99m la pacienții cu durere toracică spontană: corelații cu constatările clinice, electrocardiografice și angiografice. J Am Coll Cardiol 1991;18:1684-1691.
115. Varetto T, Cantalupi D, Altieri A, și colab.: Imagistica cu technețiu-99m sestamibi din camera de urgență pentru a exclude evenimentele ischemice miocardice acute la pacienții cu electrocardiograme nondiagnostic. J Am Coll Cardiol 1993;22:1804-1808.
116. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică Technetium-99m sestamibi în evaluarea camerei de urgență a durerii toracice. J Am Coll Cardiol 1994;23:1016-1022.
117. Tatum JL, Jesse RI, Kontos MC, et al: O strategie cuprinzătoare pentru evaluarea și triajul pacientului cu durere toracică. Ann Emerg Med 1997;29:116-125.
118. Kontos MC, Jesse RL, Schmidt KL și colab.: Valoarea imagistică a perfuziei sestamibi în repaus acut pentru evaluarea pacienților internați în departamentul de urgență cu dureri toracice. J Am Coll Cardiol 1997;30:976-982.
119. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, și colab.: Valoarea clinică a imagistică tomografică de perfuzie miocardică cu tetrofosmină tetrofosmină de repaus acut la pacienții cu durere toracică acută și electrocardiograme nondiagnostic. J Am Coll Cardiol 1998;31:1011-1017.
120. Kontos MC, Arrowood JA, Jesse RL și colab.: Comparație între ecocardiografie și imagistica de perfuzie miocardică pentru diagnosticarea pacienților din departamentul de urgență cu dureri toracice. Am Heart J 1998;136:724-733.
121. Tatum JL, Jesse RL: Triajul departamentului de urgență și imagistica pacienților cu durere toracică acută. În Zaret BL, Beller GA (eds): Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions, a 2-a ed. St. Louis, Mosby, 1999, pp. 468-489.
122. Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y și colab.: Semnificația absorbției reduse a analogului de acid gras iodat pentru evaluarea pacienților cu durere toracică acută. J Am Coll Cardiol 2001;38:1888-1894.
123. Weissman IA, Dickinson CZ, Dworkin HJ, et al: Cost-eficacitatea imagistică de perfuzie miocardică cu SPECT în evaluarea departamentului de urgență a pacienților cu dureri toracice inexplicabile. Radiologie 1996;199:353-357.
124. Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, și colab.: Eficiența potențială a costurilor a imagistică inițială de perfuzie miocardică pentru evaluarea pacienților din departamentul de urgență cu dureri toracice. Am J Cardiol 1997;79:595-599.
125. Stowers SA, Eisenstein EL, Wackers FJTH, și colab.: O analiză economică a unei strategii de diagnostic agresive cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton, imagistică de perfuzie miocardică și teste de efort precoce la pacienții din departamentul de urgență care prezintă durere toracică, dar electrocardiograme nediagnostice: Rezultatele unui studiu randomizat. Ann Emerg Med 2000;35:17-25.
126. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS și colab.: Imagistica de perfuzie miocardică pentru evaluarea și triajul pacienților cu suspiciune de ischemie cardiacă acută. Un studiu randomizat controlat. JAMA 2002;288:2693-2700.
127. Kapetanopoulos A, Heller G, Selker HP și colab.: Imagistica acută de perfuzie miocardică în repaus la pacienții cu diabet zaharat: rezultate din evaluarea camerei de urgență a sestamibi pentru evaluarea durerii toracice (ERASE Chest Pain). J Nucl Cardiol 2004;11:570-577.
128. Kontos MC, Schmidt KL, McCue M, et al: O strategie cuprinzătoare pentru evaluarea și triajul pacientului cu durere toracică: un studiu de comparație a costurilor. J Nucl Cardiol 2003;10:284-290.

CHAPTER 16

Multislice Computed Tomography in Acute Coronary Syndromes

Pim J. de Feyter and Koen Nieman

Imagistica coronariană de înaltă calitate, neinvazivă necesită o rezoluție spațială mare și o viteză mare de achiziție datorită dimensiunii mici, cursului sinuos și mișcării continue a arterelor coronare. Tomografia computerizată (CT) a devenit cea mai eficientă tehnică de vizualizare neinvazivă a arterelor coronare. Tomografia computerizată cu fascicul de electroni (EBCT), care a fost introdusă la mijlocul anilor 1980, este un scaner CT de mare viteză conceput pentru imagistica cardiacă. Deși este utilizat în cea mai mare parte pentru detectarea și cuantificarea - calciului coronarian, EBCT permite, de asemenea, angiografia coronariană îmbunătățită cu contrast . De la începutul anilor 2000, au fost dezvoltate scanere de tomografie computerizată multislice (MSCT) cu capacități de imagistică cardiacă. Scanerele MSCT pot fi utilizate pentru a detecta și cuantifica calciul coronarian, dar au fost dezvoltate în primul rând pentru a vizualiza arterele coronare. Scanerele actuale de ultimă generație sunt echipate cu 64 sau mai multe rânduri de detectoare. Sunt disponibile scanere cu sursă duală care permit achiziționarea și mai rapidă a imaginilor. În acest capitol, vom discuta valoarea scorului de calciu coronarian și încărcarea totală a plăcii coronariene, așa cum sunt evaluate prin CT, și rolul angiografiei coronariene CT în evaluarea pacienților care prezintă sindroame coronariene acute.

PREDICȚIA EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE ADVERSE

Tomografia computerizată Scorul calciului coronarian

Calciul coronarian este ușor de identificat prin CT deoarece atenuarea radigenografică a calciului este mult mai mare în comparație cu cea a țesuturilor din jur (Fig. 16-1). Studiile histologice au arătat că o densitate a țesutului CT mai mare sau egală cu 130 HU este strâns corelată cu plăcile coronare calcificate. [1] Prezența calciului coronarian este o dovadă a prezenței aterosclerozei coronariene. Gradul de calciu coronarian se corelează cu sarcina globală a plăcii aterosclerotice (adică, prezența rozei aterosclei calcifice și necalcifice), deși plăcile calcifice constituie doar 20% din sarcina totală a plăcii coronare. [1-7] O cantitate mare de - calciu coronar este asociată cu o probabilitate crescută a plăcii vulnerabile prezente undeva în arborele coronar, dar nu identifică locul unei plăci vulnerabile specifice. Absența calciului coronarian nu exclude ateroscleroza coronariană, inclusiv prezența unei plăci cu risc ridicat, dar prezența acesteia este foarte puțin probabilă.

Cantitatea de calciu coronarian poate fi cuantificată în diferite moduri. Cea mai utilizată metodă este scorul de calciu Agatston, bazat pe densitatea maximă CT (> 130 HU) și aria plăcii calcifice (> 1 mm^2). [8] Pentru fiecare leziune calcifiată, aria este înmulțită cu un factor determinat de densitatea maximă CT: 1 pentru o densitate maximă de 130 până la 199 HU, 2 pentru 200 până la 299 HU, 3 pentru 300 până la 399 HU și 4 pentru 400 HU sau mai mult. Prin adunarea scorurilor individuale ale plăcii, se poate determina scorul total Agatston. Mai multe studii de urmărire pe termen lung la scară largă au evaluat valoarea scorului de calciu pentru a prezice evenimentele cardiovasculare la populațiile asimptomatice cu risc ridicat (Tabelul 16-1). [9-15] Un scor de calciu coronarian de 0 este asociat cu un risc foarte scăzut (< 0,4% risc anual) de apariție a unui eveniment cardiovascular advers și există o relație directă puternică între magnitudinea scorului de calciu și apariția evenimentelor adverse (Tabelele 16-2 și 16-3).

Recent a fost efectuată o meta-analiză a valorii prognostice a calciului coronarian (Tabelele 16-4 și 16-5). [16] În general, raportul de risc relativ de a avea calciu în comparație cu absența calciului a fost de 4,3 (interval de încredere [IC] 95%, 3,5 la 5,2), iar rapoartele de risc relativ au evidențiat o relație strânsă cu scoruri mai mari ale calciului asociate cu rate mai mari ale evenimentelor și rate mai mari ale riscului relativ.

Este important de menționat că valoarea predictivă a scorului de calciu a fost reținută după corecția pentru vârstă și sex, deoarece depunerea de calciu crește odată cu vârsta și este mai mare la bărbați. Aceste studii pe scară largă au indicat, de asemenea, că scorul de calciu a avut o valoare predictivă incrementală dincolo de factorii de risc tradiționali. [9, 10] Screeningul CT al calciului coronar nu este, în general , recomandat persoanelor asimptomatice

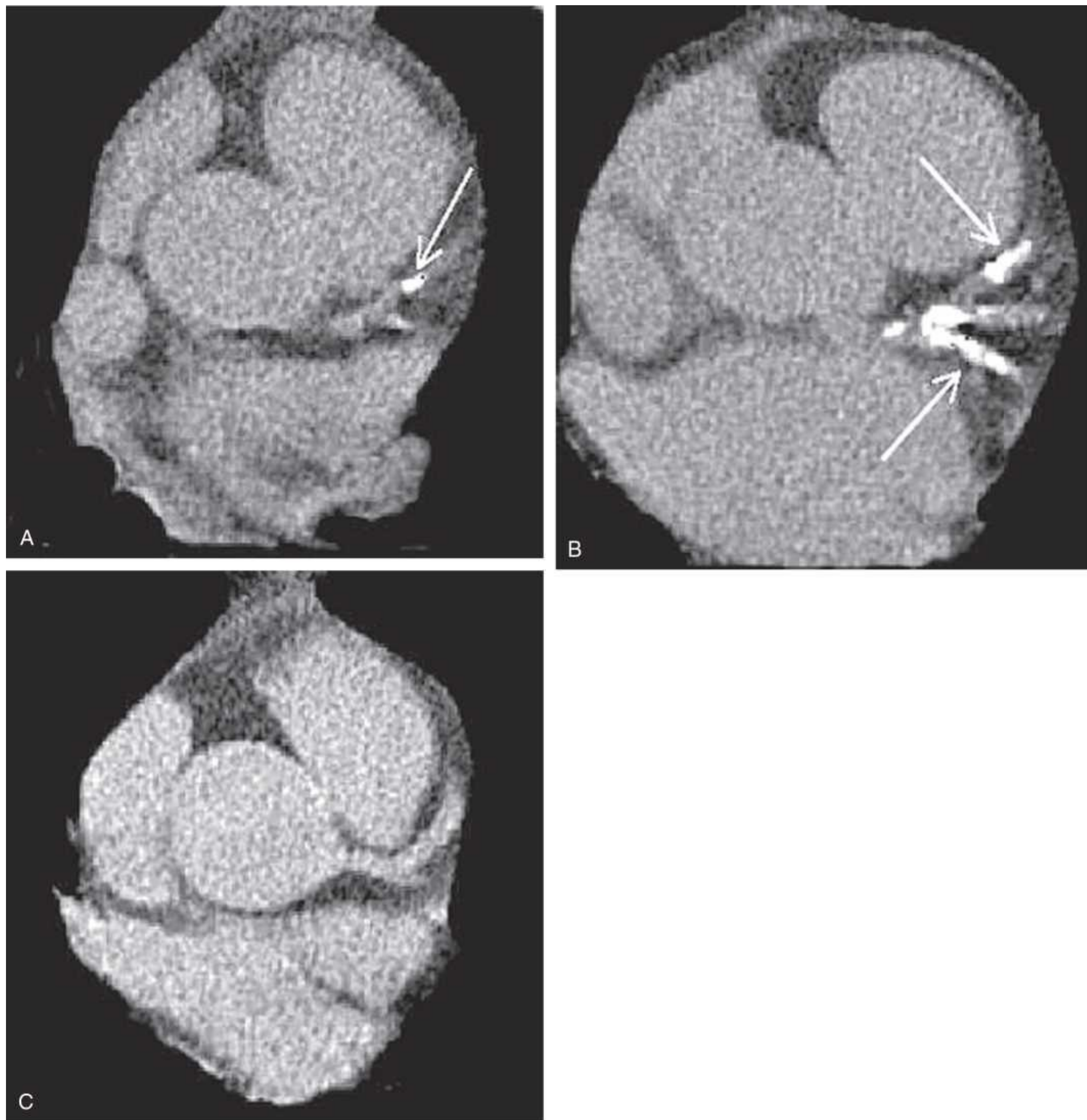


FIGURA 16-1 **A,** o mică placă calcificată în LAD; **B,** placă calcificată extinsă în LAD și LCx principal stâng; **C,** lipsa calciului. Plăci calcifice de înaltă densitate vizibile sub formă de puncte strălucitoare *(săgeți).* LAD, artera descendentă anterioară stângă; LCx, artera coronară cireumflex stângă.

cu risc scăzut sau ridicat de boli cardiovasculare. Screeningul de calciu poate fi util pentru persoanele cu risc intermediar la care un scor scăzut de calciu sugerează un risc scăzut real, în timp ce cei cu un scor ridicat de calciu (> 400) ar trebui reclasificați la risc ridicat, justificând modificarea intensivă a factorilor de risc. [16]

Tomografie computerizată Imagistica coronariană: sarcina totală a plăcii

Amploarea bolii coronariene obstructive (boala cu unul, două sau trei vase sau boala principală stângă) determinată prin angiografia coronariană invazivă prezice evoluția ulterioară a pacientului. [17] Este de așteptat ca evaluarea obstrucției coronariene prin angiografia CT neinvazivă să aibă o valoare predictivă similară. Pundziute și colegii [18] au fost primii care au raportat valoarea prognostică a imagisticii coronariene CT la 100 de pacienți simptomatici pentru a prezice obiectivele combinate ale morții cardiace, infarctului miocardic nonfatal, anginei instabile care necesită spitalizare și revascularizare. Prezența bolii CT obstructive și neobstructive a fost asociată cu o rată a evenimentelor adverse de 30% la 1 an, în timp ce absența bolii CT a fost asociată cu o rată a evenimentelor de 0%. Cu toate acestea, cele mai multe evenimente adverse au fost revascularizări.

TABELUL 16—1 I Predicția scorului de calciu prin tomografie computerizată a evenimentelor cardiovasculare

Studiu (an)	Nr de Pacienți	^ g e (y r)	Urmărire (an)	Completitudine Urmare (%)	Scorul predictiv de calciu	Prevalență NP *	Comparativ Scorul de calciu de grup (prevalență) ^	Punct final (NP)	RR
Shaw și colab (2003) [9]	10.377	53 ± 0,1	5	100	> 40	935	< 10(5946)	Toate cauzele mortalitatea (249)	6.2
Groenlanda et al (2004) [10]	1312	66 ± 8	7	88	> 300	221	0 (316)	Cardiac moarte/MI (84)	3.9
Arad et al (2005) [11]	4613	59 ± 6	4.3	94	> 100	1136	< 100(3477)	Moartea sau MI (119)	9.2
Taylor și colab (2005) [12]	1627	43 ± 3	3	99	> 0	364	0 (1363)	Moartea sau MI UA (9)	11.8
Vliegenthart et al (2005) [13]	1795	71 ± 6	3.3	99	> 1000	196	0-100 (905)	Moarte/MI (40)	8.1
LaMonte și (2005) [14]	6835 3911 (femei)	54 ± 10	3.5	70	> 250 > 113	1380 376	0 (2692) 0 (2780)	Moartea sau MI (81) idem	8,7 · 6,3 ·
Budoff și colab (2007) [15]	25.253	56 ± 11	6.8	100	> 10	14.207	0 (11.046)	Toate cauzele mortalitatea	1.7

*Numărul de pacienți cu scor predictiv de calciu.

^ Numărul de pacienți din acest grup cu scor de calciu definit ca comparație. ^

Calculat la 1000 persoane-ani.

RR, risc relativ; UA, angină instabilă.

TABELUL 16-2 Valoarea prognostică a scorului de calciu coronarian pentru toate cauzele mortalității

Scorul de calciu	Nu. Pati de enti (%)	Moarte din toate cauzele (%)	RRR	RRR (factori de risc ajustați) *
< 10	5946 (57)	1,0 (62)	—	—
11-100	2044 (20)	2,6 (53)	2.5	1.7
101-400	1432 (14)	3,8 (54)	3.6	1.8
401-1000	623 (6,0)	6,3 (39)	6.2	2.6
> 1000	332 (3,2)	12,3 (41)	12.3	4.0

*10.377 indivizi asimptomatici; decese totale = 2,4% (*N* = 249).

RRR, raportul de risc relativ.

Date de la Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E și colab.: Valoarea prognostică a factorilor de risc cardiac și screening-ul calciului arterei coronare pentru mortalitatea de toate cauzele. Radiologie 2003;228:826-833.

TABELUL 16-3 Calcificarea coronariană predictivă a prognosticului pe termen lung

Scorul de calciu	Număr de pacienți (%)	RRR	RRR (Vârsta ajustată + Factori de risc)
0	11.046 (44)	—	—
1-10	3567 (14)	2.6	1.5
11-100	5033 (20)	6.7	3.6
101-400	3177 (13)	13	3.9
401-1000	1469 (6)	23	6.2
> 1000	965 (4)	38	9.4

*25.253 indivizi asimptomatici; deces din toate cauzele, 2% (*N* = 510).

RRR, raportul de risc relativ.

Date de la Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST și colab.: Prognostic pe termen lung asociat cu calcificarea coronariană: Observații dintr-un registru de 25.253 de pacienți. J Am Coll Cardiol 2007;49:1860-1870.

TABELUL 16-4 Rezultatele meta-analizei valorii prognostice a scorului de calciu coronarian

Parametru	Rezultate
Nr total. a pacienților	27.622
Urmărire (an)	3-5
Deces CHD sau IM	395
Evenimente cu risc ridicat vs. cu risc scăzut	
364/19.039 evenimente	CS > 0
49/11.815 evenimente	CS - 0
Raportul de risc relativ	4,3 (IC 95%, 3,5-5,2)

CHD, boală coronariană; CS, scor calculat.

Date de la Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al; Societatea de Imagistica si Prevenirea Aterosclerozei; Society of Cardiovascular Computed Tomography: documentul de consens al experților clinici ACCF/AHA 2007 privind scorul calciului din arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu durere toracică: un raport al Grupului de lucru pentru consensul de experti clinici al Fundației Americane de Cardiologie (ACCF/AHA Writing Committee pentru a actualiza documentul de experti în electrografie elaborat în Compusul 2000). colaborare cu Societatea de Imagistica și Prevenirea Aterosclerozei și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 2007;49:378-402.

Min și asociații [19] au studiat valoarea predictivă a imagisticii coronariene CT la 1127 de pacienți de 45 de ani sau mai mult cu dureri toracice. Moartea de orice cauză a fost evaluată în timpul unei perioade de urmărire de 15,3 ± 3,9 luni. Mortalitatea totală a fost de 3,5%. O scanare CT normală a prezis o rată a mortalității foarte scăzută de 0,3%. Prezența, amploarea și severitatea bolii coronariene au fost predictori semnificativi ai mortalității de toate cauzele. Cel mai rău rezultat a apărut la pacienții cu boală cu trei vase și boală principală stângă, demonstrând că angiografia coronariană CT neinvazivă conferă o valoare predictivă similară cu cea a angiografiei coronariene invazive (Fig. 16-2). [17]

16

TABLE 16-5

Relative Risk Ratios According to Level of Risk

Risk	Coronary Calcium Score	RRR
Average	1-112	1.9 (1.3-2.8)
Moderate	100-400	4.3 (3.1-6.1)
High	400-999	7.2 (5.2-9.9)
Very high	>1000	10.8 (4.2-27.7)

RRR, relative risk ratio.

Data from Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography: ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: A report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol 2007;49:378-402.

Tomografia computerizată Angiografia coronariană la pacienții cu sindroame coronariene acute

Fezabilitatea angiografiei coronariene CT pentru a detecta stenoze coronariene semnificative la pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA) a fost demonstrată utilizând scanere CT cu 4 și 16 secțiuni. [20, 21] Valoarea clinică a scanerelor CT cu 4 și 16 felii a fost limitată de rata destul de mare de noninterpretabilitate din cauza calității insuficiente a imaginii și a necesității de excludere a pacienților. Performanța de diagnosticare s-a îmbunătățit cu tehnologia CT cu 64 de secțiuni . La 104 pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST , Meijboom și colegii [22] au demonstrat că angiografia coronariană CT cu 64 de secțiuni are o sensibilitate ridicată la detectarea stenozelor coronariene și ar putea exclude în mod fiabil boala coronariană semnificativă (Tabelul 16-6). Rolul CT în sindroamele coronariene acute nu a fost stabilit și este limitat de faptul că CT nu poate înlocui angiografia coronariană invazivă necesară identificării pacienților pentru revascularizare coronariană imediată. Angiografia coronariană CT nu are niciun rol la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI), la care intervenția percutanată primară imediată (PCI) sau, dacă nu, este posibilă.

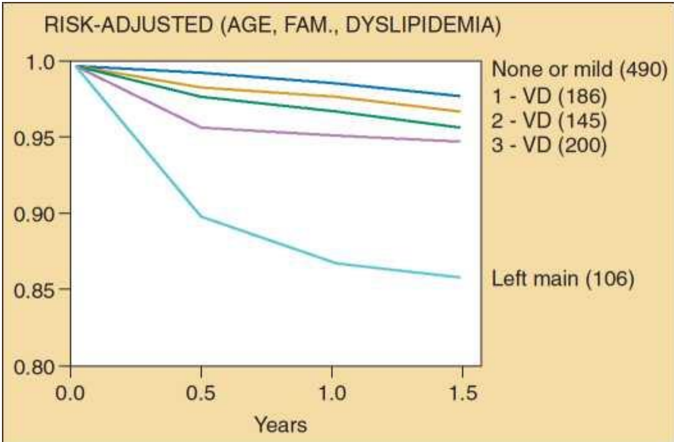


FIGURA 16-2 Mortalitatea de orice cauză la 1127 de pacienți cu durere toracică urmărită timp de 15,3 ± 4 luni. *(Adaptat de la Min JK, Shaw LI, Devereux RB și colab.: Valoarea prognostică a angiografiei tomografice computerizate coronariene multidetector pentru predicția mortalității de toate cauzele. J Am Coll Cardiol 2007;50:1161-1170.)*

TABLE 16-6

Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients with NSTEMI Acute Coronary Syndrome

Analysis	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)
No. of patients (104)	100 (95-100)	75 (47-92)	96 (89-99)	100 (70-100)
No. of segments (1525)	92 (88-96)	91 (89-92)	60 (54-65)	99 (98-99)

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

tromboliza — este recomandată. Poate fi un rol mic pentru MSCT la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST - (NSTEMI). Acești pacienți sunt stratificați în profiluri cu risc ridicat, intermediar și scăzut, conform ghidurilor American Heart Association (AHA) sau în grupuri cu risc ridicat și scăzut conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie (ESC), bazate pe prezentarea clinică, modificări electrocardiografice (ECG), biomarkeri de instabilitate electrică sau hemodinamică, instabilitate electrică sau hemodinamică. [23, 24] Angiografia coronariană CT nu este recomandată pentru grupurile cu risc ridicat, deoarece acești pacienți beneficiază de o strategie invazivă precoce și de revascularizare coronariană. Grupurile cu risc scăzut până la mediu pot fi supuse evaluării inițiale cu coronarografie CT pentru a exclude prezența unei boli coronariene semnificative, care poate apărea la până la 30% dintre pacienți (Fig. 16-3). [25, 26] Sunt necesare studii ulterioare pentru a stabili rolul coronariografiei CT în relație cu alte teste funcționale neinvazive (de exemplu, tomografia computerizată cu emisie de foton unic [SPECT], ecocardiografia de stres) la acești pacienți cu risc scăzut sau mediu.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ MULTISLICE Imagistica coronariană

Imagistica coronariană MSCT oferă informații despre dimensiunea plăcii, compoziția acesteia (necalcificată sau calcifiată), gradul de obstrucție a lumenului și remodelarea peretelui vasului. Dezvoltarea unei tehnici imagistice neinvazive pentru a identifica o placă cu risc ridicat (adică o placă cu o probabilitate mare de rupere, cu formare ulterioară de tromb, care are ca rezultat un sindrom coronarian acut) ar fi foarte de dorit. Presupunând că caracteristicile unei plăci vinovate la pacienții instabili (plăci rupte sau erodate) seamănă cu cele ale plăcii cu risc ridicat (placă neruptă sau erodată), mai multe grupuri au raportat caracteristicile CT ale acestor leziuni vinovate în comparație cu placa stabilă. [27-29] După cum s-a evaluat prin CT, plăcile vinovate în sindroamele coronariene acute demonstrează o dimensiune mai mare a plăcii cu mai multă remodelare exterioară, calcificări neregulate și mai mult material necalcificat în comparație cu leziunile stabile (Fig. 16-4). [27, 29] Imagistica CT este în general limitată la aspectele morfologice ale plăcii, deși un studiu recent pe animale a demonstrat că nanoparticulele injectate care conțin iod, care se acumulează în macrofagii activi în plăcile aterosclerotice, ar putea fi vizualizate prin CT. [30] În practica clinică actuală, totuși, CT nu poate identifica caracteristicile tipice ale unei leziuni cu risc ridicat - un miez lipidic mare acoperit de un capac fibros subțire, cu semne de inflamație - și nu poate fi utilizat pentru evaluarea vulnerabilității plăcii.

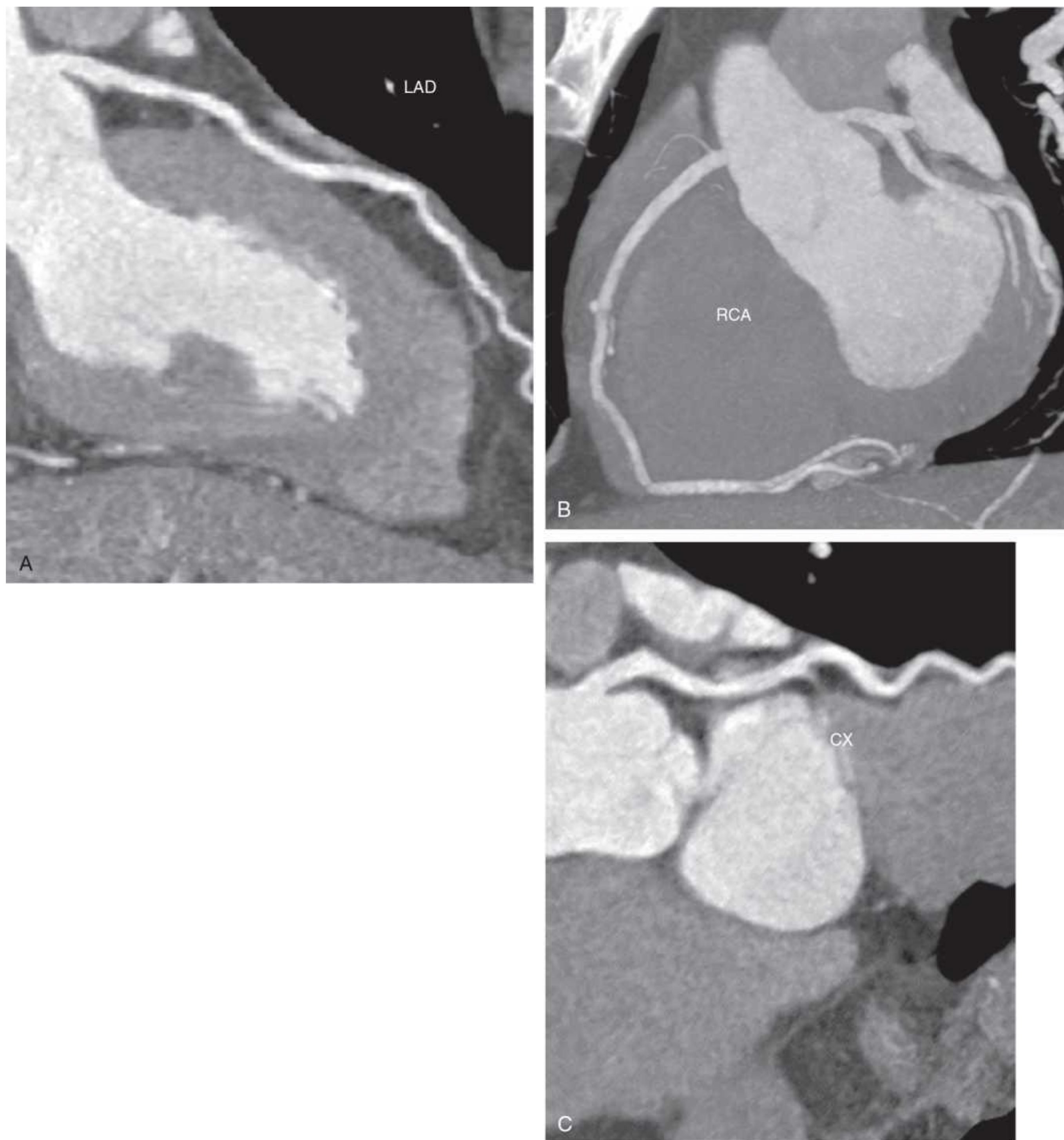


FIGURE 16-3 **A,** normal LAD; **B,** normal RCA; **C,** normal LCx. Dual-source CT coronary angiography demonstrating the absence of significant coronary stenosis of the coronary tree in a patient with acute chest pain. LAD, left anterior descending artery; LCx, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery.

La pacientii cu durere toracica acuta care se prezinta la Urgenta

În mod tradițional, pacienții internați într-un departament de urgență cu durere toracică acută sunt supuși unei serii de teste, inclusiv ECG cu 12 derivații în repaus, niveluri seriale de biomarkeri (creatină kinază, fracție MB sau troponine) sau scanare SPECT, pentru a detecta sau a exclude prezența unui sindrom coronarian acut. Acest proces necesită timp, implică de obicei internarea în spital și este costisitor. Imagistica neinvazivă cu MSCT este a tehnică rapidă, prietenoasă cu pacientul, care poate îmbunătăți și accelera protocoalele de diagnosticare pentru pacienții cu dureri toracice acute, cu o reducere a costurilor.

Înainte de introducerea MSCT, meritele screening-ului de calciu EBCT au fost evaluate la pacienții cu risc scăzut care se prezentau la camera de urgență cu durere toracică acută și rezultate ECG nespecifice sau normale, biomarkeri normali și fără antecedente de boală coronariană. McLaughlin și colegii de muncă [31] au studiat 134 de pacienți (53 ± 2 ani; 63% femei) și au înregistrat apariția morții subite

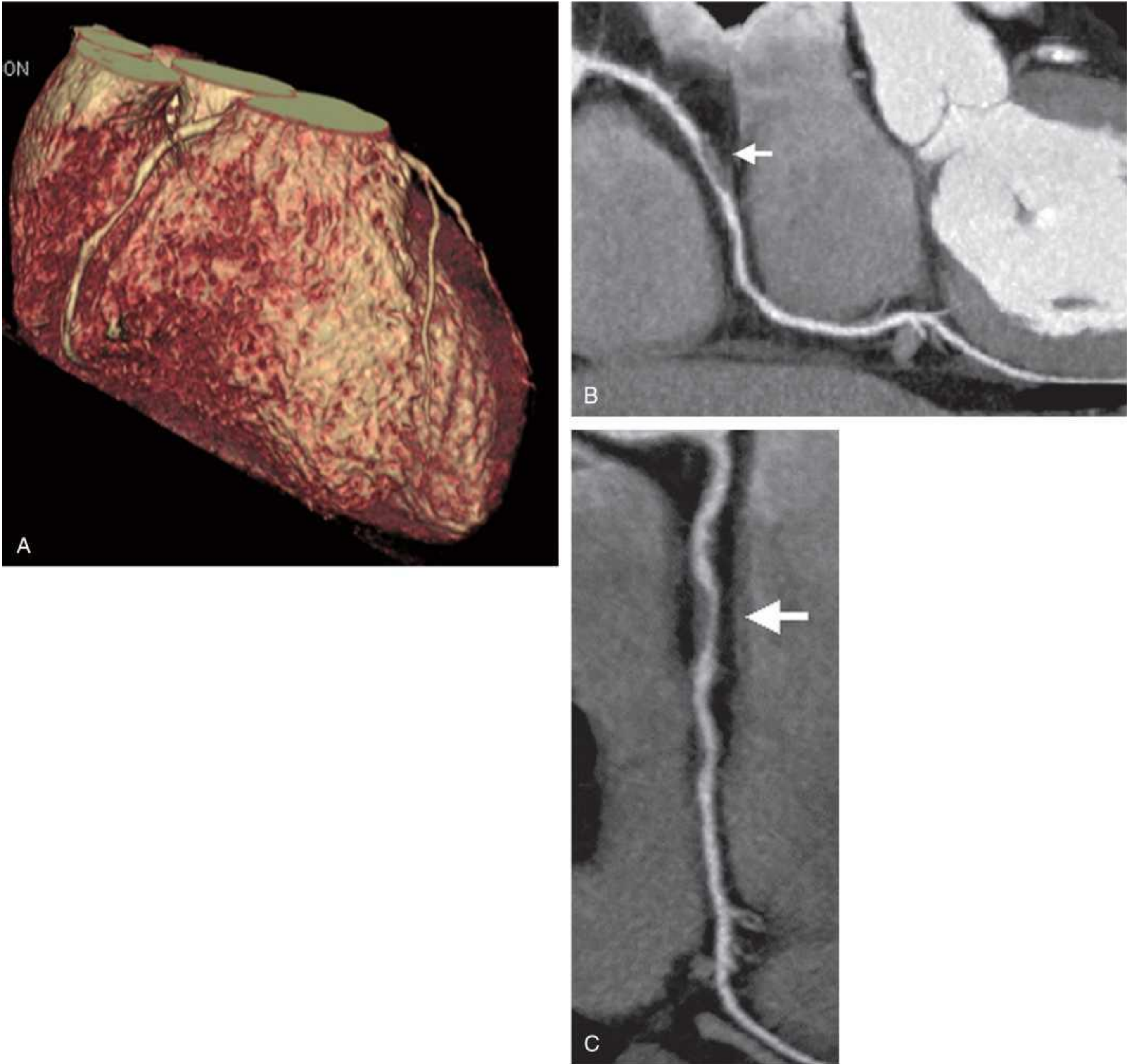


FIGURE 16-4 **A,** volume rendered image RCA; **B, C,** curved multiplanar reconstructions of RCA with severe non-calcific palque. Dual-source CT coronary angiography demonstrating a noncalcified severe lesion with outward remodeling (**B, C,** *arrows)* of the RCA. RCA, right coronary artery.

sau infarct miocardic nefatal la 30 de zile. Nu au avut loc evenimente la 48 de pacienți cu o scanare negativă. Infarctul miocardic nefatal a apărut la 4 din 86 de pacienți cu un scor de calciu de cel puțin 1 (Tabelul 16-7).

Georgiou și colegii [32] au efectuat un studiu observațional prospectiv pe 192 de pacienți, (vârsta medie, 53 ± 9 ani; 46% femei; durata urmăririi, 50 ± 10 luni). Moartea cardiacă a avut loc la 11 pacienți și infarctul miocardic nefatal la 19 pacienți. Pacienții cu o scanare CT negativă de calciu (76) au fost fără evenimente; rata evenimentelor a fost de 26% la cei cu o scanare CT pozitivă cu calciu (116; vezi Tabelul 16-7). O analiză multivariată a arătat că profilurile de risc ale scorului de calciu ajustate în funcție de vârstă și sex au fost predictori independenți mai puternici decât factorii de risc tradiționali.

Ambele studii au fost efectuate la pacienți relativ tineri cu o prevalență scăzută a calciului. Pacienții mai în vârstă erau

TABELUL 16-7 **Scanarea cu calciu ca predictivă a morții cardiace sau a infarctului miocardic nefatal**

	Studiu (an)	
Scanare cu calciu Urmare	**McLaughlin et al * [32] (1999) [31] Rata evenimentelor (%)**	**Georgiou și colab. * (2001) Rata evenimentelor (%)**
Fara calciu	48 de pacienți (0%)	76 de pacienți (0%)
Calciu prezent	86 de pacienți (4,4%)	116 pacienți (26%)

*La pacientii cu risc scazut cu durere toracica acuta care se prezinta la urgente. ^ Durata studiului: 30 de zile (*N* = 134).

^ Durata studiului: 50 ± 10 luni (*N* = 192).

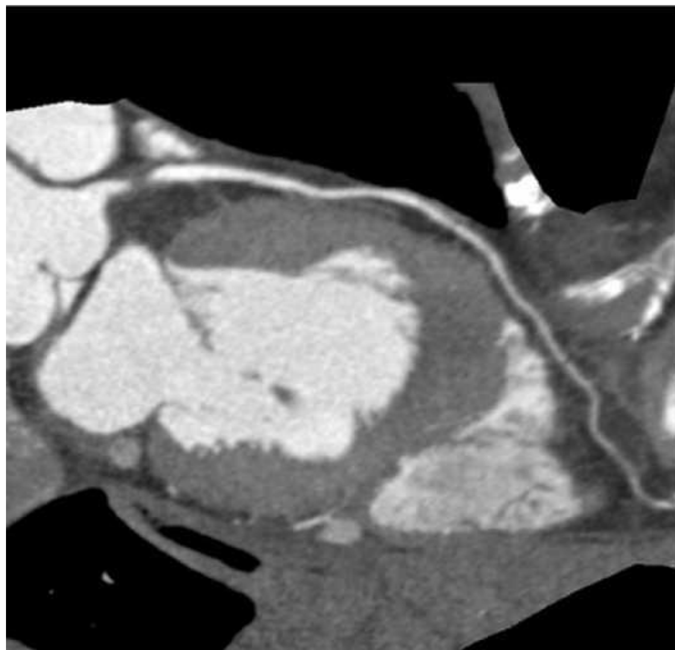


FIGURA 16-5 Angiograma coronariană CT 64-slice care arată o stenoză semnificativă în segmentul proximal al arterei coronare descendente anterioare stângi.

excluse deoarece prevalența ridicată așteptată a calciului ar duce la o specificitate scăzută a scanării cu calciu, făcând aceasta mai puțin utilă în practica clinică.

Astfel, pacienții cu risc scăzut internați într-un departament de urgență și care au o scanare CT negativă cu calciu pot fi externați în siguranță, evitând nevoia de teste suplimentare de stres. Cu toate acestea, pacienții cu o scanare CT pozitivă a calciului necesită investigații suplimentare.

Angiografia CT coronariană neinvazivă cu 64 secțiuni detectează cu acuratețe obstrucțiile coronariene semnificative cu sensibilități și specificități între 90% și 98% (Fig. 16-5).[33] O angiografie CT negativă exclude în mod fiabil prezența unei boli coronariene semnificative; această caracteristică poate fi utilă în departamentul de urgență pentru a externa rapid pacienții cu durere toracică acută care nu au dovezi CT de ateroscleroză. Hoffmann și asociații [34] au efectuat un studiu prospectiv orb la pacienți cu durere toracică acută fără modificări electrocardiografice ischemice și biomarkeri inițiali negativi pentru a evalua valoarea diagnostică a angiografiei coronariene CT cu 64 secțiuni pentru a exclude SCA. Ei au studiat 103 pacienți cu risc scăzut, dintre care 14 au fost diagnosticați ca având un sindrom coronarian acut pe o perioadă de urmărire de 5 luni. Dintre aceștia, 73 de pacienți nu au prezentat obstrucție coronariană semnificativă, inclusiv 41 fără nicio placă prin CT, dintre care niciunul nu a avut un eveniment coronarian acut. Treisprezece pacienți au avut cel puțin o stenoză semnificativă, dintre care 8 au avut SCA, iar 17 pacienți au avut scanări neinterpretabile, dintre care 6 au avut SCA. Comparând pacienții cu boală obstructivă sau imagini neconcludente cu pacienți fără boală semnificativă, valorile predictive pozitive și negative ale angiografiei CT au fost de 47%, respectiv 100%.

Rubinshtein și colegii de muncă [35] au studiat prospectiv 58 de pacienți cu risc scăzut cu durere toracică acută. Scanarea MSCT a fost normală la 15 pacienți și a evidențiat plăci neobstructive la alți 20. Pe parcursul unei perioade de urmărire de 15 luni, nu a apărut niciun deces sau IM la acești 35 de pacienți și a fost necesară doar o ICP tardivă (2,8%). Scanările CT au arătat că 23 de pacienți aveau boală obstructivă (> 50% stenoză cu diametru), dintre care 20 s-au dovedit a avea un SCA pe baza creșterii nivelului enzimatic, SPECT sau angiografie coronariană invazivă. Sensibilitatea a fost de 100% (20 din 20) și specificitatea a fost de 92% (35 din 38) pentru a detecta sau exclude sindromul coronarian acut, cu o valoare predictivă pozitivă de 87% (20 din 23) și o valoare predictivă negativă de 100% (35 din 35).

Ambele studii prospective au demonstrat că angiografia coronariană MSCT este utilă în triajul pacienților cu durere toracică acută cu caracteristici cu risc scăzut (ECG nediagnostic, niveluri inițiale normale ale enzimelor sau biomarkeri). O scanare CT normală indică faptul că acești pacienți pot fi externați în siguranță, dar prezența plăcii CT obstructive justifică o evaluare ulterioară.

Goldstein și colegii [36] au efectuat un studiu randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea diagnostică a angiografiei coronariene CT cu 64 de secțiuni la pacienții cu risc scăzut care se prezintă cu durere toracică acută la un serviciu de urgență, cu ECG nediagnostic și niveluri inițial normale ale enzimelor cardiace. După randomizare, 99 de pacienți au fost supuși inițial MSCT și 98 de pacienți au urmat un algoritm de diagnostic standard de îngrijire, constând din electrocardiograme în serie, niveluri ale enzimelor cardiace și imagistică SPECT de repaus și/sau stres, pentru a exclude infarctul miocardic. Rezultatele studiului au fost siguranța (eliberarea de evenimente majore peste 6 luni), eficacitatea diagnosticului (diagnostic corect și definitiv din punct de vedere clinic), timpul și cheltuielile.

Ambele abordări au fost complet sigure. MSCT a exclus (n = 67) sau a identificat (n = 8) boala coronariană la 75% dintre pacienți (Fig. 16-6); 25% (n = 24) au necesitat teste de stres din cauza rezultatului CT echivoc (leziune intermediară sau segment neevaluabil). În protocolul standard de îngrijire, 95% dintre pacienți (n = 93) au avut un test de stres normal și au putut fi externați. Eficacitatea diagnosticului nu a fost diferită statistic între cele două grupuri. MSCT a redus timpul de diagnosticare la 3,4 ore comparativ cu 15 ore (P < 0,001) și a redus costurile de la 1872 USD la 1586 USD (P < 0,001). Studiul a demonstrat că MSCT a fost sigură și rentabilă în triajul pacienților cu dureri toracice acute considerate a fi cu risc scăzut.

Protocol triplu de excludere în departamentul de urgență

Aproximativ 7% din toate prezentările la un departament de urgență implică pacienți cu dureri toracice cauzate de un sindrom coronarian acut, embolie pulmonară sau disecție aortică. În cele mai multe, simptomele și examinarea clinică vor sugera una (sau niciuna) dintre aceste afecțiuni care pot pune viața în pericol, care ar trebui apoi urmate de investigațiile de diagnostic și tratamentul adecvat. Ocazional , tabloul clinic poate fi echivoc, caz în care MSCT poate fi utilizat pentru a exclude toate cele trei cauze urgente ale durerii toracice acute, așa-numita excludere triplă a unui sindrom coronarian acut, embolism pulmonar sau disecție aortică.

Johnson și asociații [37] au investigat 55 de pacienți cu durere toracică acută folosind protocolul de excludere triplă. Investigațiile CT au avut succes în toate cazurile. Intervalul mediu de scanare craniocaudală a fost de 25 ± 4 cm, iar durata scanării a fost de 22 ± 3 secunde. La 37 de pacienți a fost identificată cauza durerii toracice, iar la restul de 18 pacienți nu s-au găsit anomalii. O stenoză coronariană a fost detectată la 9 pacienți (confirmată prin angiografie coronariană invazivă), o - embolie pulmonară la 10 pacienți și disecție aortică la 1 pacient; la 7 pacienți au fost observate o varietate de anomalii care ar putea explica cauza durerii. Studiul a demonstrat că un protocol de excludere triplă poate fi util pentru pacienții selectați cu semne și simptome neclare care ascund cauza durerii toracice acute.

Cu toate acestea, protocolul de excludere triplă este o promisiune neideală de a vizualiza toate cele trei paturi vasculare. Oferă o calitate mai scăzută a imaginii în detrimentul unui mediu de contrast mai mare și al expunerii la radiații în comparație cu protocoalele de scanare dedicate fiecărei examinări CT respective pentru a exclude disecția aortică, embolia pulmonară sau boala coronariană.

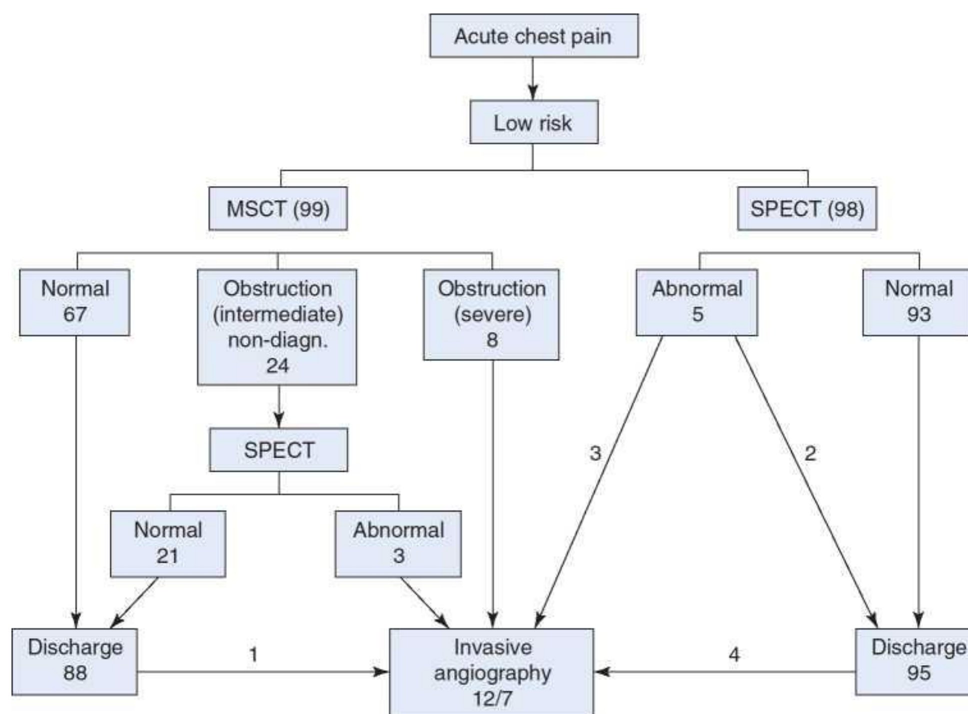


FIGURE 16-6 Flow chart of patients with acute chest pain (low risk) randomized to undergo initial MSCT or standard of care workup. *(Adapted from Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW et al: A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. J Am Coll Cardiol 2007;49:650-657.)*

În majoritatea cazurilor de durere toracică acută, semnele clinice și simptomele sugerează o cauză probabilă, așa că ar trebui efectuate protocoale CT dedicate pentru a confirma sau infirma suspiciunea clinică. Această abordare ar asigura acuratețea diagnosticului optim pentru fiecare afecțiune, în special pentru a confirma prezența unei boli coronariene semnificative, care este cea mai obișnuită cauză a durerii toracice.

REFERINȚE

1. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD și colab.: Definiția neinvazivă a bolii arterei coronare anatomice prin scanare tomografică computerizată ultrarapidă: un studiu de comparație patologică cantitativă . J Am Coll Cardiol 1992;20:1118-1126.
2. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al: Zona de calciu a arterei coronare prin tomografie computerizată cu fascicul de electroni și zona plăcii aterosclerotice coronare. Un studiu histopatologic corelativ. Circulation 1995;92:2157-2162.
3. McCarthy JH, Palmer FJ: Incidența și semnificația calcificării arterei coronare. Br Heart J 1974;36:499-506.
4. Rifkin RD, Parisi AF, Folland E: Calcificarea coronariană în diagnosticul bolii coronariene. Am J Cardiol 1979;44:141-147.
5. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A și colab.: Calcificarea arterială și nu stenoza lumenului este foarte corelată cu sarcina plăcii aterosclerotice la om: un studiu histologic al 723 de segmente de artere coronare folosind metodologia nondecalcifying. J Am Coll Cardiol 1998;31:126-133.
6. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, și colab: Boala arterei coronare: Predicție cu CT cu fascicul de electroni in vitro. Radiologie 1994;192:625-630.
7. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF și colab.: Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Document de consens privind tomografia computerizată cu fascicul de electroni pentru diagnosticul și prognosticul bolii coronariene. Circulation 2000;102:126-140.
8. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ și colab: Cuantificarea calciului arterei coronare folosind tomografie computerizată ultrarapidă. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-832.
9. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E și colab.: Valoarea prognostică a factorilor de risc cardiac și screening-ul calciului în arterele coronare pentru mortalitatea de toate cauzele. Radiologie 2003;228: 826-833.
10. Greenland P, LaBree L, Azen SP și colab: Scorul de calciu al arterei coronare combinat cu scorul Framingham pentru predicția riscului la indivizii asimptomatici. JAMA 2004;291: 210-215.
11. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al: Calcificarea coronariană, factorii de risc pentru boala coronariană, proteina C reactivă și evenimentele de boală cardiovasculară aterosclerotică: Studiul inimii St. Francis. J Am Coll Cardiol 2005;46:158-165.
12. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al: Calciul coronarian prezice independent boala coronariană prematură incidentă peste factorii de risc cardiovascular măsurați: rezultate medii pe trei ani în proiectul Prospective Army Coronary Calcium (PACC). J Am Coll Cardiol 2005;46:807-814.
13. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A și colab.: Calcificarea coronariană îmbunătățește predicția riscului cardiovascular la vârstnici. Circulation 2005;112:572-577.
14. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, et al: Scorul de calciu al arterei coronare și evenimentele de boală coronariană într-o cohortă mare de bărbați și femei asimptomatici. Am J Epidemiol 2005;162:421-429.
15. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST și colab.: Prognostic pe termen lung asociat cu calcificarea coronariană : Observații dintr-un registru de 25 253 de pacienți. J Am Coll Cardiol 2007;49:1860-1870.
16. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al; Societatea de Imagistica si Prevenirea Aterosclerozei; Society of Cardiovascular Computed Tomography: document de consens de experți clinici ACCF/AHA 2007 privind scorul de calciu în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu durere toracică: un raport al Grupului de lucru pentru consensul de experți clinici al Fundației Americane de Cardiologie (ACCF/AHA Writing Committee to Update the Electro Consensus). în colaborare cu Societatea de Imagistica și Prevenirea Aterosclerozei și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 2007;49:378-402.
17. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, et al; Investigația de revascularizare a angioplastiei bypass : progresia bolii coronariene native depășește revascularizarea eșuată ca cauză a anginei după cinci ani în Investigația de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI). J Am Coll Cardiol 2004;44:766-774.
18. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW și colab: Valoarea prognostică a angiografiei coronariene cu tomografie computerizată multislice la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. J Am Coll Cardiol 2007;49:62-70.
19. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB și colab.: Valoarea prognostică a angiografiei tomografice computerizate coronariene multidetector pentru predicția mortalității de toate cauzele. J Am Coll Cardiol 2007;50:1161-1170.
20. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ și colab: Tomografia computerizată cardiacă cu mai multe detectoare la pacienții cu angină instabilă. Am J Cardiol 2005;95:457-461.
21. Dorgelo J, Willems TP, Geluk CA și colab.: Strategia de tratament ghidată de tomografie computerizată multidetector la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: un studiu pilot. Eur Radiol 2005;15:708-713.
22. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, et al: 64-Slice CT coronarian angiography in patients with non-ST elevation acute coronarian syndrome. Heart 2007;93: 1386-1392.
23. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al; Colegiul American de Cardiologie; Asociația Inimii Americane ; Comitetul pentru managementul pacienților cu angină instabilă: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii grup de lucru privind ghidurile de practică (Comitete on the Management of Patients With Uns). J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-1374.
24. Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără denivelări ale segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie; Bassand JP, Hamm CW, Ardissino P, et al: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.
25. De Feyter PJ: Rolul angiografiei coronariene MSCT la pacienții cu sindrom coronarian acut. Imagistic Decisions MRI 2006;10:2-6.

26. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F și colab.: Tomografia computerizată cardiacă: indicații, aplicații, limitări și cerințe de formare. Raport al unui grup de redactare desfășurat de Grupul de lucru Cardiologie nucleară și CT cardiacă al Societății Europene de Cardiologie și al Consiliului European de Cardiologie Nucleară. Eur Heart J 2008;29:531-556.
27. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, și colab: Evaluarea neinvazivă a morfologiei și compoziției plăcii în leziunile vinovate și stabile în sindromul coronarian acut și leziunile stabile în angina pectorală stabilă prin tomografie computerizată multidetector. J Am Coll Cardiol 2006;47:1655-1662.
28. Leber AW, Knez A, Becker A, și colab.: Precizia tomografiei computerizate cu spirală multidetector în identificarea și diferențierea compoziției plăcilor aterosclerotice coronariene: un studiu comparativ cu ultrasunetele intracoronar. J Am Coll Cardiol 2004;43:1241-1247.
29. Motoyama S, Kondo T, Sarai M și colab.: Caracteristicile tomografice computerizate multislice ale leziunilor coronariene în sindroamele coronariene acute. J Am Coll Cardiol 2007;50: 319-326.
30. Hyafil F, Cornily JC, Feig J și colab.: Detectarea neinvazivă a macrofagelor folosind un agent de contrast nanoparticule pentru tomografia computerizată. Nat Med 2007;13:636-641.
31. McLaughlin VV, Balogh T, Rich S: Utilitatea tomografiei computerizate cu fascicul de electroni pentru a stratifica pacienții care se prezintă la camera de urgență cu dureri în piept. Am J Cardiol 1999;84:327-328.
32. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E și colab.: Screening-ul pacienților cu dureri toracice în departamentul de urgență folosind tomografie cu fascicul de electroni: un studiu de urmărire. J Am Coll Cardiol 2001;38:105-110.
33. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P și colab: Performanța diagnostică a tomografiei computerizate spiralate multislice a arterelor coronare în comparație cu angiografia coronariană invazivă convențională: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2006;48:1896- 1910.
34. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F și colab: Tomografia computerizată cu multidetector coronarian în evaluarea pacienților cu durere toracică acută. Tiraj 2006;114:2251-2260.
35. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T și colab: Utilitatea angiografiei tomografice computerizate cardiace cu 64 de feluri pentru diagnosticarea sindroamelor coronariene acute și prezicerea rezultatului clinic la pacienții din departamentul de urgență cu dureri toracice de origine incertă. Tiraj 2007;115:1762-1768.
36. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW și colab.: Un studiu controlat randomizat de tomografie computerizată coronariană multislice pentru evaluarea durerii toracice acute. J Am Coll Cardiol 2007;49:650-657.
37. Johnson T, Nikolaou K, Wintersperger B și colab.: Angiografia MDCT ECG în diagnosticul diferențial al durerii toracice acute. Am J Roentgenol 2007;188:76-82.

CHAPTER **17**

Emerging Diagnostic Procedures for the Vulnerable Plaque

Richard Gallo and Nicolo Piazza

Boala aterosclerotică coronariană este principala cauză de morbiditate și mortalitate în lumea occidentală. [1] Ateroscleroza este un proces multifocal limitat în general la intima arterelor coronare. În ciuda progreselor în imagistica cardiovasculară, metodele actuale de diagnostic au fost incapabile să identifice evenimentele coronariene înainte de apariția lor. Scopul acestui capitol este de a trece în revistă tehnologiile imagistice invazive emergente pentru detectarea și caracterizarea leziunilor aterosclerotice cu risc ridicat predispuse la ruptură și la cauzarea sindroamelor coronariene acute. Deși aceste tehnologii mai noi se află în diferite stadii de dezvoltare, unele cu experiență umană foarte limitată, rezultatele preliminare arată promițătoare și justifică atenția noastră.

Înainte de a începe o discuție despre modalitățile imagistice adecvate pentru evaluarea - plăcii vulnerabile, trebuie puse câteva întrebări cheie:

1. Ce este o placă vulnerabilă?
2. Care sunt componentele plăcii vulnerabile care vor fi utile ca ținte pentru imagistică?
3. Care este standardul de aur pentru identificarea plăcii vulnerabile?
4. Unde sunt situate plăcile vulnerabile în arborele arterial coronarian?
5. Câte plăci vulnerabile pot fi prezente la un pacient simultan?
6. Care este istoria naturală a unei plăci vulnerabile?
7. Ce pacienți vor necesita screening?
8. Care sunt implicațiile clinice ale găsirii uneia sau mai multor plăci vulnerabile?
9. Care sunt posibilele tratamente, dacă există?

În încercarea de a răspunde la aceste întrebări, cercetările au fost ample, dar multe întrebări rămân fără răspuns.

O placă sau o leziune vinovată este în general definită după ce a avut loc un eveniment coronarian și este considerată responsabilă pentru ocluzia coronariană care duce la sindromul coronarian acut . În schimb, o placă aterosclerotică predispusă la tromboză și susceptibilă la complicații care duc la o leziune vinovată este descrisă ca o placă vulnerabilă. [2]

Studiile histopatologice retrospective au identificat mai multe forme de plăci vulnerabile. [2-4] Cele mai frecvente plăci vulnerabile sunt fibroateroamele cu capac subțire (TCFA), eroziunea plăcii și nodulii calcificați.

Ruptura unui TCFA este cel mai frecvent tip de complicație a plăcii și reprezintă până la 65% din evenimentele trombotice simptomatice. Caracteristicile unei leziuni TCFA includ următoarele: (1) un miez lipidic relativ mare care cuprinde mai mult de 40% din volumul plăcii; (2) un capac fibros subțire (< 100 p m); (3) inflamație cu infiltrare de macrofage și limfocite la nivelul umerilor capacului; și (4) un deficit de celule musculare netede. [5] Al doilea cel mai frecvent tip de placă vulnerabilă, responsabil pentru aproximativ o treime din sindroamele coronariene acute, este eroziunea plăcii. Aceste plăci sunt caracterizate de trombus care se află deasupra segmentelor de-endotelializate ale vasului, dar cu placa de altfel intactă. [6-8] Cinci la sută din evenimentele trombotice au fost atribuite calcificărilor nodulare care ies din peretele vasului cu tromb supraiacent. Un tip mai puțin frecvent de placă vulnerabilă, caracterizată prin creșterea excesivă a vaselor vasorum, poate duce la hemoragie intraplacă și tromboză. [4]

porțiunile proximale și medii ale arterelor coronare majore sunt cele mai frecvente locuri de ruptură a plăcii. [9] Se crede că aceste segmente proximale ale arterelor coronare adăpostesc plăci cu miezuri lipidice relativ mai mari în comparație cu plăcile situate mai distal. [10] Mai mult, două treimi sau mai multe dintre plăcile vinovate responsabile de evenimentele trombotice simptomatice nu limitează fluxul (< 50%). [11, 12] Ca corolar, diametrul angiografic ste nosis nu s-a dovedit a fi corelat cu evenimente trombotice viitoare.

Trebuie luate în considerare o serie de avertismente . Conform autopsiei, [11, 13] angiografic, [14] și studii cu ultrasunete intravasculare, [9,15,16] pacienții care se prezintă cu un sindrom coronarian acut pot avea rupturi documentate ale plăcii îndepărtate de leziunea vinovată. Mai mult, ruptura plăcii nu este sinonimă cu un eveniment trombotic simptomatic clinic și se găsește că aproape 5% până la 15% dintre decesele noncardiace au rupturi ale plăcii în arborele arterial coronar. Rapoarte recente au subliniat importanța gândirii dincolo de unic

placa vulnerabilă și adoptarea unei abordări mai sistemice (adică pacientul vulnerabil).

Ceea ce este necunoscut în acest moment este istoria naturală a plăcilor vulnerabile. Informațiile despre evoluția plăcilor vulnerabile se bazează pe date retrospective obținute din experimente histologice ex vivo și in vivo.[18] Modalitățile imagistice capabile să caracterizeze leziunile aterosclerotice se pot dovedi utile în înțelegerea istoriei lor naturale și în detectarea leziunilor care prezintă un risc ridicat pentru evenimente cardiace viitoare.

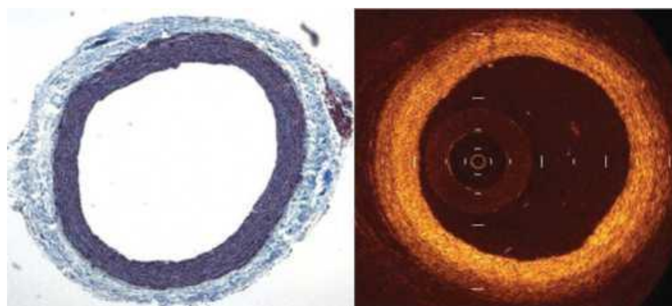
Există mai multe instrumente de diagnosticare imagistică care sunt capabile să evalueze factorii determinanți ai vulnerabilității plăcii. Anumite caracteristici cu risc ridicat ale plăcii vulnerabile au fost ținta imagistică a plăcii vulnerabile. Printre cele mai comune dintre acestea se numără TCFA, fondul de lipide și regiunile cu stres și inflamație ridicat. Acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra tehnicilor emergente pentru imagistica invazivă a plăcilor vulnerabile: (1) tomografie cu coerență optică; (2) histologie virtuală intravasculară; (3) palpografie intravasculară; (4) termografie intravasculară; (5) imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară; (6) Spectroscopie Raman; și (7) spectroscopie în infraroșu apropiat.

TOMOGRAFIE COERENTA OPTICA

În mai multe studii, varianța semnalului OCT a demonstrat o corelație bună cu densitatea macrofagilor găsiți în capacul fibros al plăcilor pe secțiunea histologică și, prin urmare, poate servi ca un marker surogat al inflamației plăcilor. [27-29] OCT oferă o delimitare mai precisă a capacului fibros subțire, a bazinului de lipide și a plăcii fibroase decât ecografia intravasculară la scară de gri. [30, 31]

Studiile in vivo au arătat că OCT oferă informații discriminatorii privind morfologia și compoziția plăcii la pacienții care prezintă boală coronariană. Într-un studiu, s-a demonstrat că pacienții care s-au prezentat cu un infarct miocardic acut au leziuni asociate cu calote fibroase mai subțiri comparativ cu pacienții cu angină stabilă supuși intervenției coronariene percutanate (ICP) (valori mediane [interval intercuartil], 47,0 pm [25,3 până la 184,3 pm] vs. 102,1 p . respectiv; *P* = .02).[19]

Capacitatea OCT de a caracteriza plăcile aterosclerotice este limitată de adâncimea sa mică de penetrare (1 până la 3 mm) și, prin urmare, vederile circumferențiale complete ale arterelor coronare mai mari (> 3,5 mm) ar putea să nu fie posibile. În plus, împrăștierea semnalului și atenuarea semnalului cauzată de sânge necesită ca sângele să fie deplasat prin spălarea agentului de contrast sau umflarea balonului ocluziv la presiune joasă, rezultând o fereastră de timp scurtată pentru imagistică (~ 2 secunde). Sistemele OCT de scanare rapidă de generație mai nouă sunt dezvoltate pentru a reduce timpii de imagistică fără sânge. Aceste sisteme mai noi folosesc o gamă mai largă de lungimi de undă luminii (1200 până la 1360 nm) și apoi măsoară timpul de eco reflectat înapoi. Folosind tehnicile de transformare Fourier pentru a converti domeniile de frecvență în reprezentări în domeniul timpului, aceste sisteme mai noi permit achiziții de imagini de patru până la cinci ori mai rapid. Segmentele arteriale lungi sunt scanate în timpul unei ocluzii scurte cu balon de joasă presiune sau a unei spălări de contrast cu un bolus fără ocluzie.[20 21 22 23 24 25]



Normal artery

FIGURE 17-1 Histologic cross section of a normal coronary artery *(left).* OCT Image of a normal coronary artery *(right). (Courtesy of Craig Kelly LightLab Imaging, Westford, MA.)*

ECOGRAFIE INTRAVASCULARĂ-HISTOLOGIE VIRTUALĂ

Deși ecografia intravasculară la scară de gri este standardul de aur actual pentru evaluarea plăcilor coronare și a dimensiunilor vaselor , nu poate diferenția în mod fiabil între diferitele componente tisulare ale plăcii aterosclerotice. Imaginile ultrasunete intravasculare în scară de gri sunt formate prin procesarea reflectanței acustice a țesutului. Cu toate acestea, o cantitate substanțială de informații în interiorul și între vârfurile semnalului de radiofrecvență este neprocesată. O analiză ulterioară a acestor date de frecvență radio din semnalul cu ultrasunete retroîmprăștiat neprocesat oferă o alternativă la analiza imaginilor în scară de gri cu ultrasunete intravasculare utilizate în mod obișnuit. Prin supunerea datelor de radiofrecvență la diferiți algoritmi matematici,

---

Tomografia cu coerență optică (OCT) este o modalitate de imagistică bazată pe lumină care are ca rezultat imagini de intensitate în câmp apropiat ale țesuturilor cu rezoluție înaltă. Spre deosebire de ultrasunetele intravasculare

Deși OCT se corelează bine cu multe dintre caracteristicile găsite pe secțiuni histologice, un studiu recent realizat de Manfrini și colegii [26 * *] a pus sub semnul întrebării capacitatea OCT de a identifica anumite caracteristici ale plăcii. După clasificarea a 79 de secțiuni arteriale coronare umane post-mortem după histologie, OCT a reușit să identifice corect 45% din ateroamele fibroase cu capac (K = 0,27; *P* < 0,01), 68% dintre plăcile fibrocalcice (K = 0,40; *P* < 0,001), 83% dintre plăcile fibroase (k = 0,27; P < 0,01), 83% dintre plăcile fibroase (K = 0,40; *P < 0,001);* de leziuni complicate (toți trombi; K = 1; *P* < .001). Datorită pătrunderii scăzute a semnalului OCT, bazinele de lipide sau calciu din spatele capacelor fibroase groase au fost dificil de caracterizat.

coerență, lumină aproape infraroșie perpendiculară pe cateter
axă. Reflexia în spate a luminii infraroșii emise este apoi capturată și, folosind interferometrie pentru a determina penetrarea
adâncime, o imagine poate fi reconstruită. [18 *] În general, pentru a reduce la minimum absorbția de energie în fasciculul de lumină de către compuși găsit în sânge, se utilizează o lungime de undă a spectrului central de aproximativ 1310 nm. OCT permite in vivo în timp real
imagistica la o rezoluție care este semnificativ mai mare (de aproximativ 10 ori) decât cea a ultrasunetelor intravasculare. Rezoluția axială raportată a OCT este de 10 până la 15 pm și 20 to
25 p m pentru rezoluția în afara planului. Aceasta rezoluție îmbunătățită

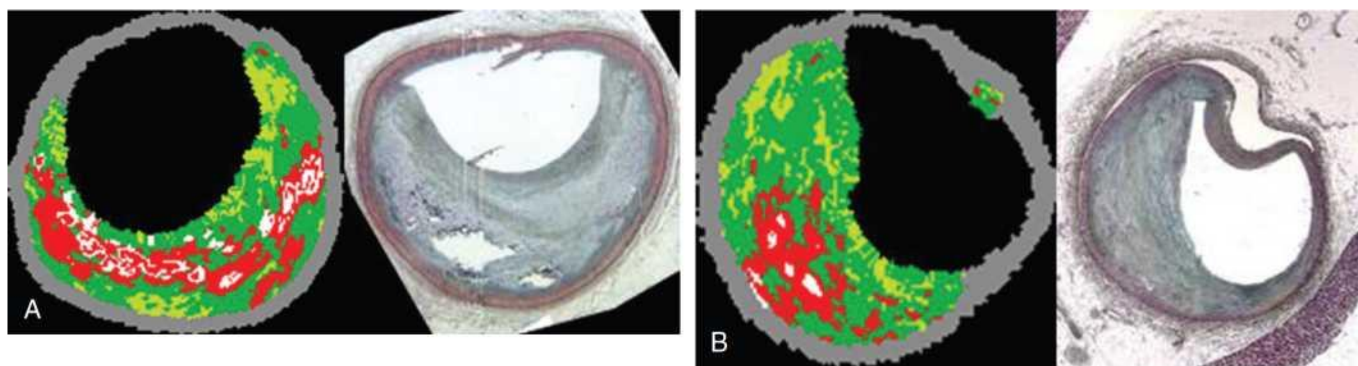


FIGURE 17-2 **A,** IVUS-VH reconstruction of a calcified fibroatheroma *(left);* histologic cross section of same calcified fibroatheroma *(right).* **B,** IVUS-VH reconstruction of a noncalcified fibroatheroma (*left*); histologic cross section of same noncalcified fibroatheroma *(right). (Courtesy of Michel Lussier, Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA.)*

pot fi obținute diverse reconstrucții geometrice care dezvăluie informații histologice importante . Această secțiune se va concentra pe ecografie intravasculară-histologie virtuală (IVUS-VH). [32]

IVUS-VH permite clasificarea plăcii de ateroscleroză în patru componente tisulare distincte pentru a crea o hartă a țesuturilor colorate: placa calcificată (albă), placa fibroasă constând din colagen dens (verde), placa fibrolipidă constând din colagen și lipide intercalate (galben verzui) și miez necrotic, incluzând fisuri de celule de microcalcificare, roșii, fig.17;). [32]

Precizia IVUS-VH a fost evaluată la 15 pacienți cu angină pectorală stabilă și la 15 pacienți cu sindroame coronariene acute folosind probe histopatologice in vitro obținute prin aterectomie coronariană direcțională. [33] Precizia predictivă a IVUS-VH a fost de 87,1% pentru fibroase, 87,1% pentru fibrele grase, 88,3% pentru miezul necrotic și 96,5% pentru plăcile dense de calciu. Interesant, IVUS-VH a identificat corect o frecvență mai mare a miezului necrotic la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) sau angină instabilă decât la pacienții cu boală coronariană stabilă. Cu toate acestea, aterectomia direcțională poate perturba integritatea structurală a specimenelor de țesut; studiile care îl folosesc pentru comparație au fost, prin urmare, criticate. Într-un model porcin cu ateroscleroză, Granada și asociații [34] a comparat 60 de leziuni evaluate prin IVUS-VH in vivo cu secțiuni de histologie. Spre deosebire de studiul anterior raportat, acuratețea predictivă a IVUS-VH a fost dezamăgitoare de 38% până la 58%.

Folosind IVUS-VH, Rodriguez-Granillo și colegii [35] au investigat recent prevalența TCFA și relația acestuia cu prezentarea clinică. TCFA derivat din IVUS a fost definită ca o leziune care îndeplinește următoarele caracteristici: (1) placă centrală necrotică bogată focală (10% din aria suprafeței circumferențiale) în contact cu lumenul vasului; și (2) volum atherom de 40%. În acest studiu, 23 de pacienți cu sindrom coronarian acut au avut o prevalență de trei ori mai mare a TCFA derivat din IVUS față de 32 de pacienți cu angină stabilă *(P* = 0,018). Nu a existat nicio asociere între caracteristicile de bază ale pacientului și prezența TCFA derivat din IVUS. În plus, 66,7% din toate TCFA derivate din IVUS au fost grupate în primii 20 mm.

Alte studii au evaluat relația dintre compoziția plăcii și remodelarea vasculară și prezentarea clinică cu IVUS-VH. Zonele de remodelare pozitivă au fost asociate cu un conținut relativ mai mare de miez necrotic lipidic și cantități mai mici de țesut fibros. [36, 37] Mai mult, s-a descoperit că plăcile coronariene ale pacienților cu sindrom coronarian acut au o vârstă procentuală crescută a miezului lipidic, în timp ce cele ale pacienților cu angină stabilă s-au dovedit a avea un conținut fibros crescut. Nu a fost observată nicio diferență în procentul mediu de calciu sau fibrolipid între cele două grupuri (Fig. 17-3). [37]

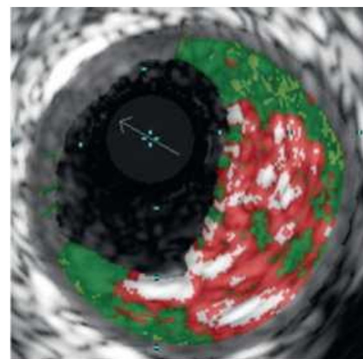


FIGURA 17-3 Reconstrucția IVUS-VH a unei plăci vulnerabile. *(Cu amabilitatea lui Michel Lussier, Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA.)*

Reproductibilitatea geometriei vaselor și a compoziției plăcii - utilizând IVUS-VH a fost examinată în 16 leziuni neintervenite în timpul PCI electivă. [38] Au existat mici diferențe relative între observatori (< 5%) pentru măsurătorile geometrice ale diametrului vasului și ariei secțiunii transversale. În schimb, diferențele au fost mai notabile pentru aria secțiunii transversale de calciu și miezul necrotic (< 10%) și chiar mai notabile pentru aria secțiunii transversale fibroase (10%) și fibrolipidice (24%).

Valoarea prag de 65 pm pentru definirea unui capac fibros subțire provine din studiile post-mortem. [38] Vârsta de contracție semnificativă a fibrelor de colagen de până la 80% poate apărea în timpul procesului de fixare postmortem și, prin urmare, un TCFA poate fi mai mare de 65 pm . La nivel practic, rezoluția axială a IVUS-VH este de aproximativ 246 pm ; prin urmare, absența țesutului fibros vizibil care acoperă un miez necrotic sugerează indirect o grosime a capacului mai mică de 246 pm și absența unui astfel de țesut de către IVUS-VH este utilizată pentru a defini un capac fibros subțire. [20, 36]

Limitarea actuală a IVUS-VH este cantitatea relativ mare de procesare post-achiziție necesară pentru a analiza cu acuratețe o regiune de interes. Aplicarea potențială a IVUS-VH pentru a identifica leziunile aterosclerotice cu risc ridicat și pentru a prezice evenimente coronariene adverse este în prezent în curs de evaluare clinică într-un studiu prospectiv internațional, multicentric, sponsorizat de industrie (trial PROSPECT).

PALPOGRAFIE

Plăcile aterosclerotice pot avea diferite proprietăți de stres mecanic, în funcție de caracteristicile lor compoziționale ale țesuturilor . Se știe că ruperea plăcii are loc în zonele cu stres mecanic crescut. Stresul pe o placă poate



crește din cauza următoarelor: (1) capacele devin mai subțiri; (2) bazinele de lipide devin mai mari; (3) diferența de rigiditate între capac și fondul de lipide crește; și (4) inflamația slăbește capacul. [39, 40] In vivo, stresul este conferit lumenului vasului prin acțiunea pulsatilă a tensiunii arteriale intravasculare, care tensionează peretele vasului. [39] La o anumită diferență de presiune, țesuturile moi (de exemplu, lipidele) se vor deforma mai mult decât țesuturile dure (de exemplu, calciul). [41, 42] Viteza de deformare (adică, deformarea) țesutului este direct legată de proprietățile mecanice ale țesutului investigat. Palpografia evaluează primul strat de 450-|xm al plăcii și permite măsurarea tensiunii radiale prin obținerea unei valori de deformare pe unghi la nivelul vasului lumen. Deoarece palpografia necesită doar seturi de date cu ultrasunete care sunt achiziționate la diferite niveluri de presiune intraluminală, aceasta poate fi realizată folosind catetere convenționale, utilizate clinic. Imaginile palpografice IVUS sunt construite utilizând deplasarea locală relativă între imaginile IVUS obținute în timpul a două - înregistrări diferite ale tensiunii arteriale intravasculare și trasate ca un contur codificat cu culori la limita vasului lumen. [43] Regiunile cu deformare scăzută sunt etichetate cu albastru, iar regiunile cu deformare ridicată sunt etichetate cu roșu până la galben. [44] O imagine complementară este obținută prin combinarea informațiilor despre tulpină cu coduri de culoare și imaginea IVUS. Cu referire la palpografia IVUS, o placă vulnerabilă este definită ca o placă cu o regiune de deformare ridicată prezentă la limita lumenului înconjurată de valori scăzute de deformare. [45]

Scorul clasificării Rotterdam (ROC) utilizează o schemă de gradare de la 1 la 4 pentru a clasifica valorile deformarii plăcii pe baza gradului de țesut proporțional cu presiunea aplicată: ROC I, 0% până la < 0,6%; ROC II, 0,6 până la < 0,9%; ROC III, 0,9 până la < 1,2%; și ROC IV, 1,2%. [46] Un punct de deformare mare este definit de valori de deformare mai mari de 1,2% (la o diferență de presiune de 4 mm Hg) care se întinde pe un arc de cel puțin 12 grade la suprafața plăcii adiacente unei zone cu deformare scăzută mai mică de 0,5% (la diferența de presiune de 4 mm Hg). [46, 47]

Spre deosebire de imaginile IVUS la scară de gri, palpografia IVUS poate diferenția între componentele fibroase, fibrograse și grase ale plăcilor pe baza diferențelor inerente ale valorilor tulpinii. [47] Studiile pe animale folosind modele de porci Yucatan au demonstrat că plăcile grase sunt asociate cu valori medii mai mari ale tulpinii și punctele de tulpină ridicate care se corelează cu concentrația de macrofage. [48] Folosind secțiuni histologice postmortem ale arterelor coronare, s-a stabilit că palpografia IVUS are o sensibilitate și o specificitate de 88% și, respectiv, 89% pentru identificarea unei plăci vulnerabile. Mai mult, a existat o corelație între nivelurile mai mari ale tulpinii și cantitatea de macrofage din capac. [47] Palpogramele tridimensionale reconstruite de la 55 de pacienți cu boală coronariană au arătat că pacienții cu angină stabilă aveau mai puține plăci deformabile pe vas (0,6 ± 0,6) decât pacienții cu angină instabilă (1,6 ± 0,7) sau cu infarc miocardic acut (2,0 ± 0,7). Mai mult, a existat o corelație pozitivă între nivelurile de proteină C-reactivă (CRP) și numărul de plăci deformabile ($r2 = 0,65$; $P < 0,001$). [49]

TERMOGRAFIE

Mediul celular bogat al plăcilor de ateroscleroză contribuie la generarea de căldură. Celulele sistemului imunitar produc pirogeni endogeni cunoscuți sub numele de citokine. Aceste proteine structural diverse sunt mediatori ai inflamației, angiogenezei și a numeroase procese celulare interne. Pe lângă faptul că contribuie la generarea de căldură, citokinele mediază răspunsul în fază acută prin producția crescută de CRP, amiloid A seric, fibrinogen, proteinele complement B, C3 și C4, interleukina-6 și o varietate de inhibitori de proteinază . Unele dintre ele, cum ar fi factorul de necroză tumorală -a (TNF -a) și interleukina-1a, sunt capabile să mărească adeziunea celulelor endoteliale și efectele procoagulante asociate. [50, 51]

Macrofagele și, într-o măsură mai mică, limfocitele T și B sunt principalii producători de citokine în plăcile aterosclerotice. Macrofagele sunt abundente în plăcile aterosclerotice din interiorul plăcii, adesea observate în regiunea umărului, unde capacul fibros se întâlnește cu intima normală. [52, 53] Regiunile celulare dense din specimenele de plăci carotide au prezentat temperaturi semnificativ mai ridicate în comparație cu miezul gras vecin, care este adesea dens populat de macrofage încărcate cu lipide. [54]

Un alt factor care contribuie la producerea locală de căldură este angiogeneza plăcii. Mediate de citokine, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular, noile capilare care pătrund în placa de ateroscleroză contribuie la creșterea profilului de temperatură.

Există o corelație între angiogeneza plăcii și inflamație [55]; în plus, se consideră că ambii sunt factori de risc pentru ruperea plăcii. Eliberarea de enzime care digeră matricea, cum ar fi metaloproteinazele secretate de macrofage, înmoaie capacul fibros, sporind vulnerabilitatea plăcilor aterosclerotice la rupere. [56]

Deoarece plăcile inflamate prezintă un risc ridicat de rupere cu tromboză ulterioară, dezvoltarea unei tehnici imagistice bazate pe cateter sau neinvazive, capabilă să detecteze și să distingă plăcile vulnerabile, ar putea fi un instrument valoros pentru evaluarea - prognosticului și dezvoltarea strategiilor de tratament. Oscilațiile temperaturii unei plăci inflamate sau vulnerabile la căldură au condus la o nouă tehnică care încearcă să detecteze fluctuațiile locale de temperatură ale diferitelor plăci.

Acum este clar că înainte de ruperea unei plăci, plăcile vulnerabile experimentează inflamație activă și degenerare progresivă a matricei. În ciuda îmbunătățirilor în imagistica coronariană și a identificării markerilor inflamatori, ruptura plăcii nu poate fi prezisă prin mijloace clinice. [57] Casscells și colegii de muncă [54] au fost primii care au postulat că plăcile care acoperă zonele infiltrate de monocite și celule inflamatorii ar putea fi identificate prin căldura generată și eliberată de celulele inflamatorii activate. Studii ulterioare au arătat că plăcile aterosclerotice ex vivo prelevate în timpul terectomiei carotidiene au eterogenitate termică: plăcile cu infiltrare densă de macrofage degajă mai multă căldură decât plăcile neinflamate, iar temperatura plăcii variază invers cu grosimea capacului fibros de deasupra. Odată cu dezvoltarea ulterioară a unei tehnici bazate pe cateter pentru a măsura temperatura arterelor coronare umane, a fost demonstrată eterogenitatea termică în arterele coronare aterosclerotice umane. [58] Această eterogenitate este semnificativ mai mare la pacienții care prezintă angină instabilă sau infarct miocardic acut, ceea ce implică faptul că această eterogenitate poate fi legată de patogeneza acestor sindroame. În plus, prezența unor temperaturi mai ridicate la locul leziunilor vinovate la pacienții cu angină instabilă sau infarct miocardic este asociată cu niveluri mai ridicate de CRP și amiloid seric A. [59]

Un model experimental de ateroscleroză de iepure a demonstrat o corelație directă între conținutul de macrofage din plăcile de ateroscleroză și variațiile de temperatură. În plus , terapia hipolipemiantă nu numai că a redus conținutul plăcii de macrofage, așa cum este determinat de histologie, dar a dus ulterior la o eterogenitate redusă a temperaturii în interiorul plăcii. Acest lucru sugerează că termografia poate fi o metodă nouă de urmărire a sarcinii macrofagelor plăcilor aterosclerotice. [60]

Unul dintre puținele studii prospective care au corelat temperatura plăcii și rezultatele clinice a implicat 86 de pacienți cu boală coronariană stabilă, angină instabilă și infarct miocardic acut recent (Fig. 17-4). [61] Diferența de temperatură dintre placa de ateroscleroză și peretele vasului sănătos a fost un predictor puternic al supraviețuirii fără evenimente la 1,5 ani după o PCI la pacienții cu boală coronariană. Schimbarea medie a temperaturii a fost mai mare la pacienții cu evenimente cardiace adverse în cadrul fiecărui subgrup, deși acolo

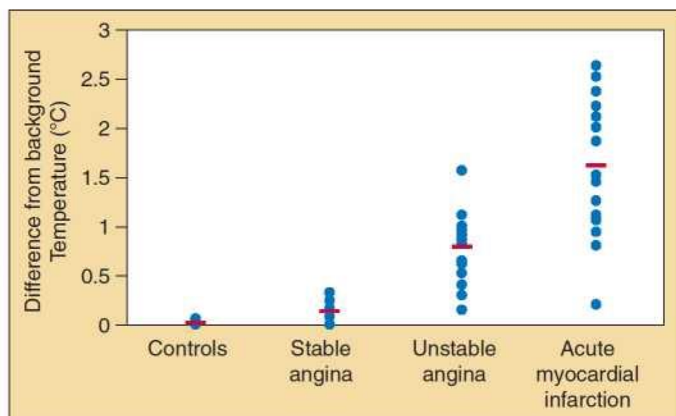


FIGURE 17-4 Progressive increase in the measured difference in maximum temperature from background temperature in patients with stable angina, unstable angina, and acute myocardial infarction. *(From Stefanadis C, Diamantopoulos I, Vlachopoulos C, et al; Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo; A new method of detection by application of a special thermography catheter. Circulation 1999;99:1965-1971.)*

a fost o tendință nesemnificativă la pacienții cu infarct miocardic acut recent. Valoarea prag a variației temperaturii peste care rata evenimentelor adverse cardiace a crescut semnificativ a fost de 0,5%. Majoritatea evenimentelor cardiace au fost legate de restenoza leziunii tratate și nu de un sindrom coronarian acut recurent.

Termografia a permis câteva observații interesante asupra naturii plăcilor coronare. Într-un studiu mic care a implicat pacienți cu boală coronariană stabilă și instabilă, aproximativ o treime din leziuni s-au dovedit a fi fierbinți, ceea ce indică faptul că inflamația plăcii a fost destul de prevalentă . În plus, studiul a găsit leziuni reci la pacienții cu angină instabilă și leziuni fierbinți la pacienții cu angină stabilă, sugerând că prezentarea clinică nu prezice în mod necesar morfologia plăcii și valorile temperaturii. S-a observat că pacienții cu sindroame coronariene instabile pot avea atât leziuni fierbinți, cât și reci, la numai milimetri distanță, în contrast cu constatările care sugerează inflamația difuză a vaselor la pacienții cu sindroame coronariene instabile. [62]

Au fost examinate potențialele efecte de confuzie ale variațiilor fluxului sanguin coronarian asupra măsurătorilor temperaturii plăcii. [62, 63] Se crede că acest „efect de răcire” al fluxului sanguin coronarian subestimează adevărata temperatură a plăcii aterosclerotice. Unii au sugerat că interpretarea corectă a datelor de termografie intravasculară necesită informații suplimentare complementare, cum ar fi fluxul sanguin coronar și caracteristicile structurale ale plăcilor aterosclerotice. [61] Un prototip de cateter mai recent permite evaluarea temperaturii în timpul ocluziei complete a fluxului sanguin coronarian și apunerea completă a elementelor de detectare. [62]

Limitările actuale ale utilizării termografiei în practica clinică includ următoarele: (1) trebuie determinate limite pentru definirea vulnerabilității; (2) o evaluare precisă a temperaturii necesită contactul direct al termistorilor cu peretele vasului și, prin urmare, potențialul de deteriorare a endoteliului; și (3) pot apărea modificări de temperatură cu injecții coronariene de lichide sau de contrast și, prin urmare, trebuie evitate înainte și în timpul măsurătorilor.

În prezent, datele fiziopatologice puternice susțin rolul producției de căldură de către plăcile vulnerabile. Tehnologia de măsurare precisă a căldurii din plăcile coronare este disponibilă. Oricât de promițătoare este această tehnologie, sunt necesare studii clinice mai mari pentru a determina sensibilitatea și specificitatea înainte ca aceasta să devină disponibilă pe scară largă.

Imagistica prin REZONAnță MAGNETICĂ INTRAVASCULARĂ

Imagistica prin rezonanță magnetică este o modalitate de imagistică neionizantă care aplică un câmp magnetic de suprafață țesuturilor biologice. Acest lucru are ca rezultat o aliniere netă a roțiilor protonilor în interiorul corpului paralel cu direcția câmpului magnetic. Pe măsură ce se aplică energie de radiofrecvență scurtă, protonii absorb energie și, ulterior, o eliberează pe măsură ce protonii excitați se conformează stării lor inițiale. Aceste semnale sunt detectate de bobinele receptorului și ulterior interpretate.

Trei contraste imagistice sunt utilizate pentru a determina compoziția plăcii: (1) imagistica ponderată T1; (2) Imagistica ponderată T2; și (3) imagistica ponderată cu densitatea de protoni. Informațiile obținute despre viteza de eliberare a energiei (timp de relaxare spin-latice) și viteza la care spinurile difaza (timp de relaxare spin spin) sunt denumite măsurători ponderate T1 și, respectiv, T2. În plus, imagistica ponderată în funcție de densitatea protonilor poate fi obținută prin ajustarea parametrilor de imagistică pentru a reduce contribuțiile T1 și T2, lăsând doar diferențele în apă sau densitatea protonilor lipidici.

Utilizarea tehnicilor convenționale de imagistică prin rezonanță magnetică in vitro a fost evaluată pentru studiul plăcilor aterosclerotice în arterele carotide umane, [64, 65] aortă, [66] artere periferice, [67] și arterele coronare. [68] Arterele carotide, datorită locației și imobilității lor relativ superficiale, oferă cadrul ideal pentru imagistica in vivo a vasului aterosclerotic prin imagistica prin rezonanță magnetică convențională.

Spre deosebire de imagistica prin rezonanță magnetică convențională a arterelor carotide, studiile preliminare într-un model de porc animal au demonstrat rapid limitările evaluării arterelor coronare prin imagistica prin rezonanță magnetică convențională in vivo. Cele mai importante limitări au inclus artefactele cardiace și respiratorii și cursul profund situat și relativ mai mic și neliniar al arterelor coronare.

Pentru a depăși potențialele deficiențe ale imagistică prin rezonanță magnetică de suprafață convențională, este posibilă plasarea unei - bobine receptoare intravasculare în combinație cu un câmp magnetic extern. [69] Apropierea bobinei detectorului de rezonanță magnetică de peretele arterial ar oferi, teoretic, o calitate îmbunătățită a imaginii. Bobinele intravasculare au demonstrat o corelație bună între secțiunile histologice și imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară a segmentelor de aortă toracică umană. O problemă importantă de siguranță este încălzirea vasului și vătămarea cauzată de energia emisă de bobina intravasculară. Deși fluxul sanguin coronarian poate disipa parțial căldura, vasele mai mici pot fi mai predispuse la creșterea temperaturii.

Mai recent, Larose și colegii [70] au examinat utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică intravasculară folosind o bobină detector intravascular și un câmp magnetic extern pentru a caracteriza structura arterelor iliace a 25 de subiecți umani și au comparat rezultatele cu IVUS. Ei au descoperit că imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară vizualizează limitele interioare și exterioare ale plăcii, chiar și în prezența unei calcificări extinse, un factor care a împiedicat interpretarea IVUS a peretelui vasului.

Imagistica prin rezonanță magnetică convențională, cu sau fără bobine intravasculare, necesită aplicarea de magneți externi și, prin urmare, o suită magnetică. A făcut astfel de evaluări nepractice în laboratorul de cateterism cardiac.

Topspin Medical (Wilmington, DE) a dezvoltat recent o sondă de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară autonomă pentru a vizualiza peretele arterial fără a fi nevoie de aplicarea de magneți sau bobine externe. [71] Sonda imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară exploatează conceptul de coeficient aparent de difuzie a apei. [64] The

autodifuzia moleculelor de apă într-un volum măsurat cuantificat prin imagistica prin rezonanță magnetică este denumită valoarea coeficientului de difuzie aparentă (ADC). Studiile anterioare care utilizează imagistica prin rezonanță magnetică convențională au demonstrat că țesutul bogat în lipide are o valoare ADC semnificativ mai mică în comparație cu cea a țesutului fibros. Cu toate acestea, sonda de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară nu este capabilă să detecteze depozitele de calcificare din cauza concentrației relativ scăzute de atomi de hidrogen disponibili pentru excitare. În plus, sonda de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară nu poate face diferența între capacul fibros și stratul medial normal, deoarece ambele țesuturi au proprietăți biofizice similare și, prin urmare, coeficienți ADC similari.

Sonda de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară conține un gradient puternic de câmp magnetic static (~ 300 T/m), ceea ce o face mai mult decât potrivită pentru imagistica ponderată prin difuzie pentru măsurarea ADC. Adâncimea de penetrare a câmpului vizual este de aproximativ 50 până la 200 |im în peretele vasului. Este important de realizat că sonda de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară nu generează o reconstrucție morfologică reală a peretelui vasului, ci afișează o hartă codificată cu culori care indică compoziția lipidică în câmpul vizual al sondei. Sistemul este compus dintr-o consolă similară unei console IVUS, o unitate de interfață cateter și cateter. Sistemul poate fi utilizat într-un laborator convențional de cateterism cardiac. Tehnologia actuală de proiectare utilizează un cateter autonom de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară de 5,2 Fr și un fir convențional de angioplastie de 300 cm pentru a avansa sonda de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară la o distanță maximă de 5 cm de orificiul vasului. [71]

Sonda de imagistică prin rezonanță magnetică intravasculară Topspin Medical a fost examinată ex vivo folosind probe de aortă și coronare umană și apoi a fost corelată cu analizele histologice și imunohistochimice ale țesuturilor. Sonda a corelat corect cu diagnosticul histologic în 15 din 16 (94%) leziuni aortice și în 16 din 18 (88%) leziuni coronariene.

Un studiu de siguranță și fezabilitate primul în om care utilizează sonda Topspin Medical a fost finalizat la 29 de pacienți. Nu au fost observate evenimente cardiace adverse majore sau complicații legate de dispozitiv . Leziunile au fost clasificate ca fiind fibroase în 4, intermediare în 4 și bogate în lipide în 8. Șase pacienți au fost excluși de la analiză din cauza imaginilor de calitate slabă din cauza artefactelor. [72]

Vor fi necesare studii suplimentare pentru a valida sistemul pentru uz clinic. Imagistica moleculară a aterosclerozei cuplată cu imagistica prin rezonanță magnetică poate oferi modalități alternative și mai promițătoare pentru imagistica plăcii vulnerabile. [73]

SPECTROSCOPIE

Spectroscopia este absorbția, emisia sau împrăștierea radiației electromagnetice de către atomi sau molecule pentru a studia atomii sau moleculele calitativ sau cantitativ sau pentru a studia procesele fizice. Spectroscopia se bazează pe principiul că diferiți compuși chimici absorb și împrăștie cantități diferite de energie la diferite lungimi de undă, lăsând o amprentă chimică unică. [74] Aplicațiile medicale obișnuite folosesc lumina sau energia fotonică ca sursă de radiație. În prezent, două forme de spectroscopie fotonică prezintă potențial pentru detectarea clinică a plăcilor aterosclerotice și deosebit de vulnerabile, spectroscopie Raman și spectroscopie de reflectare difuză în infraroșu apropiat.

Spectroscopie Raman

Spectroscopia Raman este o tehnică analitică universală pentru identificarea moleculelor din gaze, lichide și solide prin împrăștierea luminii laser. Efectul Raman apare atunci când

lumina incidentă excită moleculele dintr-o probă, care ulterior **împrăștie** lumina. Deși cea mai mare parte din această lumină împrăștiată este la aceeași lungime de undă ca și lumina incidentă, o parte este împrăștiată la lungimi de undă diferite. Lumina care este împrăștiată din cauza vibrațiilor în molecule sau a fotonilor optici în solide se numește împrăștiere Raman; rezultă din modificarea mișcărilor moleculare ale moleculei. Diferența de energie dintre lumina incidentă (EJ și lumina împrăștiată Raman (E_s) este egală cu energia implicată în schimbarea stării vibraționale a moleculei (adică, obținerea moleculei să vibreze, E_v). Această diferență de energie se numește schimbare Raman, definită prin următoarea 17 formulă:

$$E_v = E_, - E_s$$

Un grafic al intensității luminii incidente față de deplasarea Raman este un spectru Raman. Sunt adesea observate diferite spectre Raman, fiecare asociat cu diferitele mișcări de vibrație sau rotație ale moleculelor dintr-o probă. Când spectroscopia Raman este aplicată pe o placă aterosclerotică, spectrurile rezultate pot fi considerate a fi o amprentă moleculară a acelei plăci. [75] Acest lucru face ca spectroscopia Raman să fie ideală pentru identificarea componentei chimice a diferitelor plăci de ateroscleroză. [76]

Spectroscopia Raman a fost validată pe scară largă în evaluarea ex vivo a compoziției plăcii aterosclerotice (Fig. 17-5). [77, 78] Brennan și asociații [79] au efectuat analize chimice in situ ale segmentelor de artere coronare umane și au cuantificat cu succes nivelurile de colesterol, -esteri de colesterol, trigliceride, fosfolipide și săruri de calciu din plăcile coronare. Același grup de cercetători a demonstrat că rezultatele spectroscopiei Raman se corelează cu specimenele histologice ex vivo de plăci aterosclerotice obținute din arterele coronare și periferice umane. [75, 80] Un alt studiu ex vivo a evaluat abordarea combinată a IVUS la scară de gri și a spectroscopiei Raman pentru a evalua compoziția plăcii aterosclerotice a arterelor coronare umane ; Spectroscopia Raman a fost superioară IVUS la scară de gri pentru detectarea miezului lipidic și a depozitelor de calciu. [81]

Mai recent, spectroscopia Raman a fost contestată pentru a evalua efectele de stabilizare a plăcii dependente de timp și modificările chimice din plăcile aterosclerotice induse de dietă și terapia hipolipemiană. În studiile pe animale care au utilizat șoareci transgenici cu apolipoproteina APOE*3 Leiden, spectroscopia Raman a arătat o corelație bună între expunerea la colesterol total seric și acumularea de colesterol. În plus, spectroscopia Raman a detectat reduceri ale -acumulării de colesterol asociate cu tratamentul cu atorvastatină. [82, 83]

Aceste studii au oferit fundamentul necesar pentru a propune spectroscopia Raman ca un viitor instrument bazat pe cateter pentru evaluarea compoziției plăcii aterosclerotice a arterelor coronare umane. Un cateter de spectroscopie Raman conceput pentru evaluarea in vivo a arterelor coronare umane a fost dezvoltat, dar nu a fost încă testat pe subiecți umani. Cateterul are un diametru exterior de 2 mm și constă dintr-o sondă de spectroscopie micro-Raman cu vedere laterală, mănunchi de fibre imagistice și balon. Umflarea balonului aduce sonda mai aproape de limita lumenului pentru o evaluare adecvată. [84]

Adâncimea de penetrare este limitată la 1 până la 1,5 mm, în funcție de sursa de lumină utilizată. Acest lucru limitează achiziția imaginii la capacul fibros și în interiorul miezului ateromatos. Până în prezent, experimentele s-au limitat la contactul direct cu țesutul; imagistica circumferențială completă fără contact nu a fost evaluată. În plus, fluorescența puternică de fundal și absorbția luminii emise de sânge sunt provocări tehnice. Spectroscopia Raman nu oferă în sine orientare spațială sau geometrie a plăcii și rămâne de determinat dacă plăcile vulnerabile pot fi diferențiate de plăcile sclerotice mai stabile numai prin compoziția chimică. Prin urmare,

17

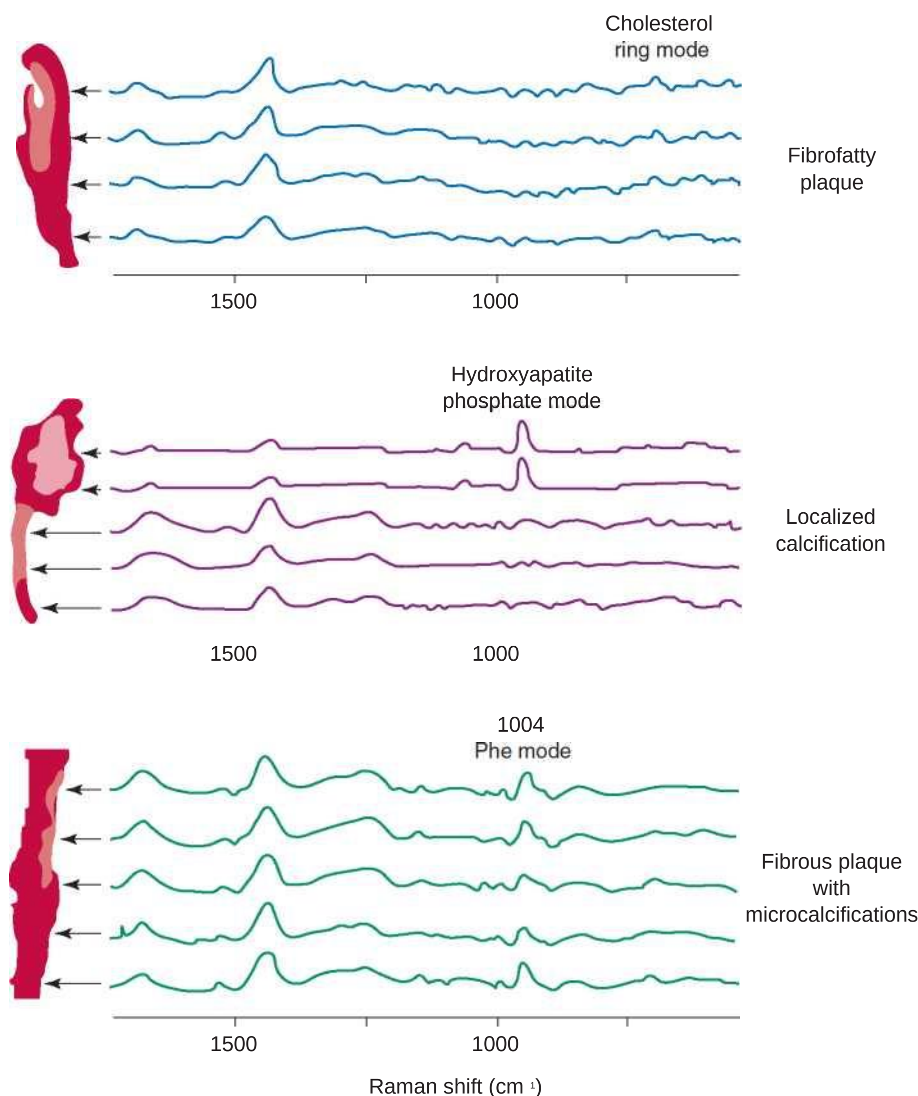


FIGURE 17-5 Cross sections from three typical human atherosclerotic arterial lesions and their corresponding Raman spectra. Each individual plaque type reveals a unique spectrum, or fingerprint. *Top,* Fibroatheromatous plaque with a lipid-rich core. *Center,* Heavily calcified plaque. *Bottom,* Fibrous plaque with scattered microcalcifications. *(From Salenius J, Brennan J, Miller A, et al: Biochemical composition of human peripheral arteries examined with near-infared Raman spectroscopy. J Vasc Surg 1998;27:710-719.)*

dezvoltarea viitoare a spectroscopiei Raman ca tehnologie bazată pe cateter poate implica o combinație cu o altă modalitate de imagistică, cum ar fi IVUS sau OCT.

Spectroscopie de reflexie difuză în infraroșu apropiat

Similar cu spectroscopia Raman, spectroscopia de reflectare difuză în infraroșu apropiat utilizează lumina pentru a detecta și determina compoziția substanțelor organice. Cu toate acestea, spre deosebire de spectroscopia Raman, care utilizează lumină laser de mare energie în spectrul luminii vizibile, spectroscopia de reflectanță difuză în infraroșu apropiat este procesul de înțelegere a modului în care lumina infraroșie (750 până la 2500 nm) interacționează cu diferite molecule (de exemplu, apă, grăsimi, proteine, glucoză). Lumina în infraroșu apropiat apare chiar dincolo de locația luminii roșii în spectrul vizibil.

Fiecare tip de moleculă reacționează și absoarbe lumina în infraroșu apropiat în mod diferit. Cantitatea de lumină absorbită este proporțională cu concentrația acelei molecule, dezvăluind atât informații calitative, cât și cantitative despre procesul patologic investigat. Corelația histologică cu modelele de reflectanță ale diferitelor țesuturi poate detecta și distinge miezul ateromatos bogat în lipide și poate deveni un instrument de diagnostic util pentru detectarea plăcii vulnerabile.

Sistemele spectroscopice care utilizează lumină infraroșie au - demonstrat capacitatea de a identifica colesterolul, lipoproteinele cu densitate mare și lipoproteinele cu densitate scăzută în probele de perete arterial obținute la autopsie. Analizele chimice au arătat că corelația dintre conținutul miezului ateromatos folosind cromatografia lichidă de înaltă presiune este mare. [85] Într-un alt experiment, spectroscopia de reflexie difuză în infraroșu apropiat a identificat corect caracteristicile histologice ale vulnerabilității plăcii, inclusiv prezența plăcilor aterosclerotice bogate în lipide, cu un grad ridicat de sensibilitate (90%) și specificitate (93%) în 199 de specimene de aortă umană prelevate la autopsie. [86]

Cassis și colegii [87] au reușit să caracterizeze acumularea de lipoproteine cu densitate joasă a colesterolului în aortele hipercolesterolemice de iepure utilizând difuză în infraroșu apropiat.

spectroscopie de reflexie. Ulterior, conținutul de lipide al specimenelor ex vivo de plăci carotide umane a fost măsurat cu succes utilizând o copie a spectrolor de reflexie difuză în infraroșu apropiat. [88] Mai mult, într-un studiu pe 199 de specimene de aortă umană prelevate la autopsie, Moreno și asociații [86] a demonstrat că spectroscopia de reflexie difuză în infraroșu apropiat a identificat corect caracteristicile histologice ale vulnerabilității plăcii cu un grad ridicat de sensibilitate (90%) și specificitate (93%). Acești cercetători au găsit sensibilități și specificități similare pentru identificarea plăcilor bogate în lipide într-un studiu pe 167 de specimene de artere coronare umane. [89]

În ciuda experienței limitate, tehnologia pare promițătoare. A fost dezvoltat un mic cateter coronarian de 3,2 Fr (InfraReDx, Burlington, Mass) cu capacitatea de a trimite și primi informații de lumină infraroșie . Rezoluția spațială laterală a dispozitivului este de aproximativ 1 mm. [90] Spre deosebire de cazul OCT, termografie și, probabil, spectroscopie Raman, nu pare că sângele care curge interferează cu modelele de reflectare ale lungimilor de undă mai lungi ale luminii infraroșii. Într-un studiu care a folosit acest dispozitiv, au fost identificate plăci mari, bogate în lipide (sensibilitate, 88%; specificitate, 79%) prin până la 3 mm de sânge. [91] Acest lucru ar trebui să permită imagistica fără contact a circumferinței vasului, fără a fi nevoie de a bloca fluxul sanguin. Deși mișcarea arterei coronare poate afecta achiziția de date prin spectroscopie de reflectanță difuză în infraroșu apropiat, au fost dezvoltate sisteme ultrarapide care sunt capabile să obțină date spectrale în 6 milisecunde prin scanarea doar a unui număr preselectat de lungimi de undă adecvate pentru evaluarea plăcii aterosclerotice. [92]

Deși rezultatele sunt nepublicate, evaluarea clinică a unui prototip de dispozitiv de spectroscopie difuză în infraroșu apropiat a fost testată la pacienții supuși stentului coronarian. Siguranța a fost demonstrată, dar artefactele substanțiale de mișcare nu au reușit să-și demonstreze fezabilitatea. Progresele tehnice ulterioare vor aborda aceste probleme și ar trebui să îmbunătățească calitatea achiziției datelor și a imaginilor. [93]

Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua potențialul spectroscopiei de reflexie difuză în infraroșu apropiat pentru a identifica plăcile cu conținut ridicat de lipide. Alte perfecționări și dezvoltări vor include dezvoltarea unui cateter nerotativ, combinația de spectroscopie de reflectanță difuză în infraroșu apropiat cu alte modalități de imagistică intravasculară, cum ar fi IVUS, și utilizarea agenților de imagistică moleculară.

CONCLUZIE

Există un număr de dispozitive de imagistică intravasculară pentru identificarea plăcii vulnerabile. În prezent, aceste dispozitive se află în diferite stadii de dezvoltare clinică. Deși împărtășesc obiectivul comun de identificare a plăcii vulnerabile, o fac prin direcționarea diferitelor componente ale plăcii aterosclerotice. Aceste modalități de imagistică trebuie privite ca fiind complementare; este probabil ca o viitoare definiție a plăcii vulnerabile să se bazeze pe o combinație de criterii obținute din diferite modalități imagistice. Identificarea viitoare a unei plăci vulnerabile poate duce la evaluări de prognostic sau strategii de tratament mai bune la pacienții cu boală coronariană.

REFERINȚE

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Povara globală a bolilor cardiovasculare: Partea I: Considerații generale, tranziția epidemiologică, factorii de risc și impactul urbanizării. Circulation 2001;104:2746-2753.
2. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al: De la placa vulnerabilă la pacient vulnerabil: Q apel pentru noi definiții și strategii de evaluare a riscului: Partea I. Circulație 2003;108: 1664-1672.
3. Farb A, Burke AP, Tang AL și colab: Eroziunea plăcii coronare fără ruptură într-un miez lipidic. O cauză frecventă de tromboză coronariană în moartea coronariană subită. Circulation 1996;93:1354-1363.
4. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP și colab: Hemoragia intraplacă și progresia ateromului coronarian. N Engl J Med 2003;349:2316-2325.
5. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A și colab.: Fibroateromul cu capac subțire: Un tip de placă vulnerabilă: Leziunea precursor majoră a sindroamelor coronariene acute. Curr Opin Cardiol 2001;16:285-292.
6. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Locul de ruptură sau eroziune intimală a plăcilor de ateroscleroză coronariană trombozată este caracterizat printr-un proces inflamator, indiferent de morfologia plăcii dominante. Circulation 1994;89:36-44.
7. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP și colab: Lecții de la moartea coronariană subită: O schemă de clasificare morfologică cuprinzătoare pentru leziunile aterosclerotice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262-1275.
8. Burke AP, Farb A, Malcom GT și colab.: Efectul factorilor de risc asupra mecanismului trombozei acute și al morții coronariene subite la femei. Circulation 1998;97:2110-2116.
9. Rioufol G, Finet G, Ginon I și colab.: Ruptura plăcii aterosclerotice multiple în sindromul coronarian acut: studiu cu ultrasunete intravascular cu trei nave. Tiraj 2002;106:804-808.
10. Valgimigli M, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, et al: Distanța de la ostium ca determinant independent al compoziției plăcii coronariene in vivo: Un studiu cu ultrasunete intravascular bazat pe analiza datelor de radiofrecvență la oameni. Eur Heart J 2006;27:655-663.
11. Falk E, Shah PK, Fuster V: Perturbarea plăcii coronariene. Circulation 1995;92:657-671.
12. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al: Can coronary angiography predict site of a subsequent myocardial infarct in patients with ușoară până la moderată coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157-1166.
13. Davies MJ, Thomas A: Tromboza și leziunile acute ale arterei coronare în moartea ischemică cardiacă subită. N Engl J Med 1984;310:1137-1140.
14. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL și colab.: plăci coronare complexe multiple la pacienții cu infarct miocardic acut. N Engl J Med 2000;343:915-922.
15. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE și colab: Morfologia plăcii coronare și frecvența ulcerației la distanță de leziunile vinovate la pacienții cu prezentare instabilă și stabilă. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1895-1900.
16. Hong MK, Mintz GS, Lee CW și colab: Comparația rupturii plăcii coronare între angina pectorală stabilă și infarctul miocardic acut: un studiu cu ultrasunete intravascular cu trei vase la 235 de pacienți. Tiraj 2004;110:928-933.
17. Naghavi M, Madjid M, Khan MR și colab.: Noi evoluții în detectarea plăcii vulnerabile. Curr Atheroscler Rep 2001;3:125-135.
18. Huang D, Swanson EA, Lin CP și colab.: Tomografia cu coerență optică. Science 1991;254:1178-1181.
19. Fujimoto JG, Bouma B, Tearney GJ și colab.: Nouă tehnologie pentru tomografie cu coerență optică de mare viteză și de înaltă rezoluție. Ann NY Acad Sci 1998;838:95-107.
20. Honda Y, Fitzgerald PJ: Frontierele tehnologiilor imagistice intravasculare. Tiraj 2008;117:2024-2037.
21. Bouma BE, Tearney GJ, Yabushita H, et al: Evaluation of intracoronary stenting by intravascular optical coherence tomography. Heart 2003;89:317-320.
22. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL și colab.: Caracterizarea aterosclerozei umane prin tomografie cu coerență optică. Tiraj 2002;106:1640-1645.
23. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE și colab.: Imagistica microstructurii arterei coronare (in vitro) cu tomografie cu coerență optică. Am J Cardiol 1996;77:92-93.
24. Patwari P, Weissman NJ, Boppart SA și colab: Evaluarea plăcii coronare cu tomografie de coerență optică și ultrasunete de înaltă frecvență. Am J Cardiol 2000;85: 641-644.
25. Jang IK, Bouma BE, Kang DH și colab.: Vizualizarea plăcilor coronariene aterosclerotice la pacienții care utilizează tomografia cu coerență optică: comparație cu ultrasunetul intravascular . J Am Coll Cardiol 2002;39:604-609.
26. Manfrini O, Mont E, Leone O, et al: Surse de eroare și interpretare a morfologiei plăcii prin tomografie cu coerență optică. Am J Cardiol 2006;98:156-159.
27. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL și colab.: Cuantificarea conținutului de macrofage în plăcile aterosclerotice prin tomografie cu coerență optică. Tiraj 2003;107: 113-119.
28. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B și colab: Caracterizarea in vivo a plăcii coronariene aterosclerotice prin utilizarea tomografiei cu coerență optică. Tiraj 2005;111: 1551-1555.
29. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE și colab: Distribuții focale și multi-focale ale macrofagelor plăcilor la pacienții cu prezentări acute și stabile ale bolii coronariene. J Am Coll Cardiol 2004;44:972-979.
30. Brezinski ME, Tearney GJ, Weissman NJ și colab.: Evaluarea morfologiei plăcii aterosclerotice: comparație între tomografie cu coerență optică și ultrasunete intravascular de înaltă frecvență. Heart 1997;77:397-403.
31. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, și colab: Precizia diagnostică a tomografiei cu coerență optică și imagini cu ultrasunete intravasculare cu retrodifuziune integrată pentru caracterizarea țesuturilor plăcilor coronare umane. J Am Coll Cardiol 2006;48:81-88.
32. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al: Coronary plate classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Tiraj 2002;106:2200-2206.
33. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, și colab: Precizia evaluării morfologiei plăcii coronare in vivo: Un studiu de validare al histologiei virtuale in vivo în comparație cu histopatologia in vitro. J Am Coll Cardiol 2006;47:2405-2412.
34. Granada JF, Wallace-Bradley D, Win HK și colab: Caracterizarea plăcii in vivo folosind histologie virtuală cu ultrasunete intravasculare într-un model porcin de leziuni coronariene complexe. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:387-393.
35. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, McFadden EP și colab.: Detectarea fibroateromului cu capac subțire, derivată din ultrasunete intravasculare in vivo, folosind analiza datelor de radiofrecvență cu ultrasunete. J Am Coll Cardiol 2005;46:2038-2042.
36. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE: Distribuția spațială a arterei coronare a ocluziilor acute de infarct miocardic. Circulation 2004;110:278-284.
37. Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM și colab: Lingul de remodelare a arterei coronare este legat de compoziția plăcii. Heart 2006;92:388-391.

38. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M și colab.: Compoziția plăcii coronare a leziunilor nonculprit, evaluată prin analiza datelor de radiofrecvență cu ultrasunete intracoronarian in vivo, este legată de prezentarea clinică. Am Heart J 2006;151:1020-1024.
39. Burke AP, Farb A, Malcom GT și colab: Factori de risc coronarian și morfologia plăcii la bărbații cu boală coronariană care au murit brusc. N Engl J Med 1997;336:1276-1282.
40. Burleigh MC, Briggs AD, Lendon CL și colab.: Tipurile de colagen I și III, conținutul de colagen, GAG și rezistența mecanică a capacelor plăcii aterosclerotice umane: variații în funcție de interval . Atherosclerosis 1992;96:71-81.
41. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD: Capacele plăcii aterosclerotice sunt slăbite local când densitatea macrofagelor este crescută. Atherosclerosis 1991;87: 87-90.
42. Lendon CL, Davies MJ, Richardson PD, Born GV: Testarea specimenelor mici de țesut conjunctiv pentru determinarea comportamentului mecanic al plăcilor aterosclerotice. J Biomed Eng 1993;15:27-33.
43. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F și colab: Caracterizarea caracteristicilor plăcii vulnerabile cu elastografie intravasculară. Tiraj 2003;108:2636-2641.
44. Schaar JA, Regar E, Mastik F, și colab: Incidența modelelor de mare tulpină în arterele coronare umane: evaluare cu palpografie intravasculară tridimensională și corelație cu prezentarea clinică. Tiraj 2004;109:2716-2719.
45. de Korte CL, Cespedes EI, van der Steen AF, et al: Intravascular ultrasound elastography: Assessment and imaging of elastic properties of diseased arteres and vulnerable plate. Eur J Ultrasound 1998;7:219-224.
46. de Korte CL, Carlier SG, Mastik F, et al: Informații morfologice și mecanice ale arterelor coronare obținute cu elastografie intravasculară; studiu de fezabilitate in vivo. Eur Heart J 2002;23:405-413.
47. Schaar JA, van der Steen AF, Mastik F și colab.: Palpografie intravasculară pentru evaluarea plăcii vulnerabile. J Am Coll Cardiol 2006;47:86-91.
48. de Korte CL, Sierevogel MJ, Mastik F și colab.: Identificarea componentelor plăcii aterosclerotice cu elastografie cu ultrasunete intravasculare in vivo: un studiu de porc Yucatan. Tiraj 2002;105:1627-1630.
49. Van Mieghem CA, McFadden EP, de Feyter PJ și colab.: Detectarea neinvazivă a aterosclerozei coronariene subclinice cuplată cu evaluarea modificărilor caracteristicilor plăcii folosind noi modalități imagistice invazive: Studiul Integrat de Biomarker și Imaging (IBIS). J Am Coll Cardiol 2006;47:1134-1142.
50. Libby PSG, Lee RT, Galis ZS: Citokinele reglează funcțiile vasculare legate de stabilitatea plăcii aterosclerotice. J Cardiovasc Pharmacol 1995;25:S9-S12.
51. Libby PRP, Maseri AM: Inflamație și ateroscleroză. Tiraj 2002;105: 1135-1143.
52. Fuster VBL, Badimon J, Chesebro J: Patogeneza bolii coronariene și sindroamele coronariene acute (1). N Engl J Med 1992;326:242-250.
53. Fuster VBL, Badimon J, Chesebro J: Patogeneza bolii coronariene și sindroamele coronariene acute (2). N Engl J Med 1992;326:310-318.
54. Casscells W, Hathorn B, David M, și colab.: Detectarea termică a infiltratelor celulare în plăcile aterosclerotice vii: Implicații posibile pentru ruptura plăcii și tromboză . Lancet 1996;347:1447-1551.
55. Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, et al: Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atheroscleroz. Circulation 1995;92:1393-1398.
56. Little WCCM, Applegate R: Poate angiografia coronariană să prezică locul unui infarct miocardic ulterior la pacienții cu boală coronariană ușoară până la moderată? Circulation 1988;78:1157-1166.
57. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al: Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or instable angina. Un studiu cu angioscopie intracoronariană și ecografie. Circulation 1995;92:1408-1413.
58. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C și colab.: Heterogenitatea termică în arterele coronare aterosclerotice umane detectate in vivo: O nouă metodă de detectare prin aplicarea unui cateter special de termografie. Tiraj 1999;99:1965-1971.
59. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J și colab: Producția de căldură a plăcilor aterosclerotice și inflamația evaluată de proteinele de fază acută în sindroamele coronariene acute. J Mol Cell Cardiol 2000;32:43-52.
60. Verheye S, Diamantopoulos L, Van Langenhove G și colab.: heterogenitatea temperaturii in vivo a plăcilor aterosclerotice este determinată de compoziția plăcii. Tiraj 2002;105:1596-1601.
61. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E și colab.: Termografia sistemului arterial uman prin intermediul unor noi catetere de termografie. Cath Cardiovasc Interv 2001;54:51-58.
62. Belardi JA, Albertal M, Cura FA, et al: Evaluarea termografică intravasculară în plăcile aterosclerotice coronare umane printr-un nou cateter de detectare cu ocluzie a fluxului: un studiu de siguranță și fezabilitate. J Invasive Cardiol 2005;17:663-666.
63. ten Have AG, Gijsen FJ, Wentzel JJ, et al: Distribuția temperaturii în arterele coronare aterosclerotice: Influența geometriei plăcii și a fluxului (un studiu numeric). Phys Med Biol 2004;49:4447-4462.
64. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF și colab.: Imagini prin rezonanță magnetică componente lipide, fibroase, calcificate, hemoragice și trombotice ale aterosclerozei umane in vivo. Circulation 1996;94:932-938.
65. Yuan C, Beach KW, Smith LH Jr, Hatsukami TS: Măsurarea dimensiunii plăcii carotide aterosclerotice in vivo folosind imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție. Circulation 1998;98:2666-2671.
66. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT și colab: Evaluarea rezonanței magnetice in vivo a plăcilor aterosclerotice în aorta toracică umană: o comparație cu ecocardiografia transesofagiană. Tiraj 2000;101:2503-2509.
67. Coulden RA, Moss H, Graves MJ și colab.: Imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție a aterosclerozei și răspunsul la angioplastia cu balon. Heart 2000;83:188-191.
68. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT și colab.: Imagistica neinvazivă in vivo a arterei coronare umane și a peretelui folosind imagistica prin rezonanță magnetică cu sânge negru. Tiraj 2000;102:506-510.
69. Correia LC, Atalar E, Kelemen MD, et al: Imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară a compoziției plăcii aterosclerotice aortice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17: 3626-3632.
70. Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, et al: Caracterizarea plăcilor aterosclerotice umane prin imagistica prin rezonanță magnetică intravasculară. Tiraj 2005;112: 2324-2331.
71. Tamman E, Halon DA: Principiile unui sistem de rezonanță magnetică intravasculară bazat pe laborator de cateterism autonom. EuroIntervention 2006;2:262-264.
72. Regar E, Hennen B, Grube E și colab.: Aplicarea prima în om a unei sonde de rezonanță magnetică intracoronară miniaturizată autonomă. Un studiu multicentric de siguranță și fezabilitate . EuroIntervention 2006;2:77-83.
73. Briley-Saebo KC, Mulder WJ, Mani V și colab.: Imagistica prin rezonanță magnetică a plăcilor aterosclerotice vulnerabile: strategii imagistice actuale și sonde de imagistică moleculară. J Magn Reson Imaging 2007;26:460-479.
74. Choo-Smith L, Edwards HG, Hendtz H și colab.: Aplicații medicale ale spectroscopiei Raman: De la dovada principiului la implementarea clinică. Biopolymers 2002;67:1-9.
75. Salenius JP, Brennan JF 3rd, Miller A, et al: Compoziția biochimică a arterelor periferice umane examinată cu spectroscopie Raman în infraroșu apropiat. J Vasc Surg 1998;27:710-719.
76. Pasterkamp GFE, Woutman H, Borst C: Tehnici de caracterizare a plăcii coronariene aterosclerotice: Influență asupra procesului decizional clinic? J Am Coll Cardiol 2000;36:13-21.
77. Klug DD, Singleton DL, Walley VM: Spectrul laser Raman al aortei umane calcificate. Lasers Surg Med 1992;12:13-17.
78. Baraga JJ, Feld MS, Rava RP: Histochimia optică in situ a arterei umane folosind spectroscopie Raman cu transformată Fourier în infraroșu apropiat. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89: 3473-3477.
79. Brennan JF 3rd, Romer TJ, Lees RS, et al: Determinarea compoziției arterei coronare umane prin spectroscopie Raman. Circulation 1997;96:99-105.
80. Romer TJ, Brennan JF 3rd, Fitzmaurice M, et al: Histopathology of human coronarian atherosclerosis prin cuantificarea compoziției sale chimice cu spectroscopie Raman. Circulation 1998;97:878-885.
81. Romer TJ, Brennan JF 3rd, Puppels GJ, et al: Ultrasunete intravasculare combinate cu spectroscopie Raman pentru a localiza și cuantifica colesterolul și sărurile de calciu în arterele coronare aterosclerotice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:478-483.
82. van der Poll SW, Romer TJ, Volger OL, et al: Evaluarea spectroscopică Raman a efectelor dietei și terapiei hipolipemiante asupra dezvoltării plăcii aterosclerotice la șoareci. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1630-1635.
83. van de Poll SW, Delsing DJ, Jukema JW, și colab.: Investigația spectroscopică Raman a atorvastatinului, amlodipinei și ambele asupra dezvoltării plăcii aterosclerotice la șoarecii transgenici APOE * 3 Leiden. Atherosclerosis 2002;164:65-71.
84. Komachi Y, Sato H, Tashiro H: Cateter spectroscopic Raman intravascular pentru diagnosticul molecular al bolii coronariene aterosclerotice. Aplicație Opt 2006;45:7938- 7943.
85. Jaross W, Neumeister V, Lattke P, Schuh D: Determinarea colesterolului în plăcile aterosclerotice folosind spectroscopie de reflexie difuză în infraroșu apropiat. Atherosclerosis 1999;147:327-337.
86. Moreno PR, Lodder RA, Purushothaman KR și colab.: Detectarea fondului de lipide, a capacului fibros subțire și a celulelor inflamatorii în plăcile aterosclerotice aortice umane prin spectroscopie în infraroșu apropiat. Tiraj 2002;105:923-927.
87. Cassis LA, Lodder RA: Imagistica aproape IR a ateroamelor în țesutul arterial viu. Anal Chem 1993;65:1247-1256.
88. Dempsey RJ, Davis DG, Buice R, Lodder RA: Aplicații biologice și medicale ale spectrometriei în infraroșu apropiat. Appl Spectrosc 1996;50:18A-34A.
89. Moreno PR, Ryan SE, Hopkins DW, et al: Identificarea plăcilor bogate în lipide în specimenele de autopsie a arterei coronare umane prin spectroscopie în infraroșu apropiat. J Am Coll Cardiol 2002;37:A356.
90. Zuluaga AF, DeJesus ST: Sonde miniaturizate pentru spectroscopie optică intracoronară prin sânge. Am J Cardiol 2002;90(suppl 2):128H.
91. Marshik B, Tan H: Discriminarea plăcilor bogate în lipide în specimenele de aortă umană cu spectroscopie NIR prin sânge integral. Am J Cardiol 2002;90(suppl 6A):129H.
92. Waxman S, Khabbaz KR, Connolly RJ și colab.: Un model animal pentru imagistica in vivo a coronarelor umane: un nou instrument pentru a evalua tehnologiile emergente pentru a detecta plăcile vulnerabile. J Am Coll Cardiol 2004;43(suppl 2):A73.
93. Waxman S: Spectroscopie în infraroșu apropiat pentru caracterizarea plăcii. J Interv Cardiol 2008;21(6):452-458.

CHAPTER 18

Risk Stratification in Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Jessica L. Mega, Elliott M. Antman, and Marc S. Sabatine

Angina instabilă (UA) este definită clasic ca disconfort ischemic care apare în repaus (sau cu efort minim), apare cu un model crescendo sau este sever și de nou debut. [1] Dacă aceste simptome sunt însoțite de eliberarea de biomarkeri cardiaci ai necrozei (de exemplu, creatinkinaza MB [CK-MB] sau troponina specifică cardiacă), atunci se pune diagnosticul de infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI). [2] Ambele entități au în mod obișnuit o bază patobiologică comună, dezvoltarea unui tromb de arteră coronară sever, dar neocluzivă, suprapus pe o placă vulnerabilă recent perturbată. [3-5] Astfel, tratamentele pentru UA și NSTEMI sunt identice și constau într-o combinație de terapii anti-ischemice și antitrombotice și potențial revascularizare coronariană. [6] Cu toate acestea, printre pacienții care se prezintă cu UA-NSTEMI, există o eterogenitate substanțială în ceea ce privește riscul de deces și evenimente ischemice cardiace majore în timp. Mortalitatea pe termen scurt este mai mică la pacienții cu AU (1,7% la 30 de zile) în comparație cu cei cu NSTEMI sau infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST - (STEMI; 5,1% la 30 de zile pentru fiecare). [7] În schimb, riscul pe termen lung de deces sau de complicații cardio-vasculare este mai mare la pacienții cu AU sau NSTEMI decât la pacienții cu STEMI. Acest risc mai mare a fost asociat cu vârsta și povara crescută a altor boli la pacienții cu UA și NSTEMI. [1]

Stratificarea riscului, menită să ofere o estimare mai precisă a prognosticului pacientului , este esențială în managementul clinic al pacienților cu UA-NSTEMI. [6] O astfel de informație este importantă pentru pacient și familie și, de asemenea, permite un triaj și o alocare mai eficace a resurselor clinice. Studiile clinice au demonstrat eficacitatea mai multor agenți farmacologici, inclusiv aspirina, blocanții receptorilor de adenozin difosfat (ADP), inhibitorii glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară mică (HBPM) și inhibitorii directi ai trombinei, precum și o strategie invazivă timpurie de management. [8-14] Cu toate acestea, multe dintre aceste opțiuni de tratament sunt asociate cu sângerări, care, la rândul lor, au fost asociate cu morbiditate și mortalitate semnificative. [15] Prin urmare, stratificarea riscului este o parte integrantă a deciziei clinice și poate ghida utilizarea unei terapii mai agresive la cei care sunt susceptibili de a obține cel mai mare beneficiu.

Datele din studiile observaționale și studiile clinice au documentat utilitatea prognostică a factorilor individuali pentru stratificarea riscului. Caracteristicile demografice și istorice, precum și informațiile colectate în timpul evaluării inițiale, inclusiv constatările examinării fizice și - modificările electrocardiografice, au fost utilizate în schema simplă de stratificare a riscului. [16] Creșterile diverșilor biomarkeri cardiaci s-au dovedit acum utile în identificarea populațiilor cu risc ridicat. Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI și scorul de risc GRACE sunt două instrumente de evaluare care integrează atât datele clinice, cât și datele biomarkerilor. De notat, aceste scoruri și altele au fost concepute pentru a prezice diferite tipuri de evenimente pe diferite perioade de timp după un sindrom coronar acut (SCA). De exemplu, Scorul de risc TIMI încorporează șapte predictori clinici și evaluează riscul de mortalitate , IM nou sau recurent sau ischemie recurentă severă care necesită revascularizare urgentă în perioada de 14 zile după un UA-NSTEMI. Scorul de risc GRACE, pe de altă parte, aplică nouă variabile pentru a evalua riscul de mortalitate pe parcursul a 6 luni după STEMI, NSTEMI sau UA. În timp ce ambele aceste scoruri de risc încorporează caracteristici la prezentare, stratificarea dinamică a riscului poate oferi, de asemenea, informații incrementale. Prin integrarea unei combinații de date de referință, de externare și de urmărire, clinicienii pot fi capabili să evalueze riscul unui pacient pentru evenimente recurente mai complet și mai precis.

FACTORI DE RISC DEMOGRAFIC ȘI ISTORIC

Vârstă

Creșterea vârstei s-a dovedit a fi un factor de risc pe tot spectrul SCA. De dragul simplității, vârsta este adesea tratată ca o variabilă dihotomică (de exemplu, mai tânăr de 64 de ani vs. 65 de ani și mai mult). Cu toate acestea, într-o

182 pe baza datelor din Registrul TIMI III, vârsta a fost tratată ca o variabilă continuă și s-a constatat că fiecare deceniu conferă un risc relativ de 1,43 (*P* < 0,001) pentru compozitul decesului sau IM pe 1 an. [17] Mai mult, în procesul PURSUIT, utilizarea funcțiilor spline cubice [18, 19] a dezvăluit că relația univari ate dintre vârstă ca variabilă continuă și mortalitate a fost curbilinie. [20] Atât la pacienții cu UA, cât și la pacienții cu NSTEMI, un punct de inflexiune este evident la aproximativ 65 de ani, susținând astfel utilizarea a 65 de ani ca punct de reducere atunci când se dorește o abordare binară. O abordare alternativă a fost tratarea vârstei E ca o variabilă categorică, clinicianul atribuind o greutate crescătoare pentru fiecare deceniu peste un anumit prag . [20, 21] Creșterea riscului odată cu vârsta poate fi mai accentuată la pacienții cu NSTEMI decât la pacienții cu AU. [20] Astfel, 18 clinicieni ar trebui să țină cont de faptul că vârsta înaintată transmite probabil o importanță prognostică crescută atunci când se trece de la UA la NSTEMI la STEMI. [20-22]

Gen

Impactul genului asupra rezultatelor în SCA este complex. Deoarece femeile cu SCA tind să aibă factori de risc mai tradiționali, asociațiile brute univariate care arată un efect dăunător sau protector al sexului feminin sunt probabil confundate. De exemplu, Hochman și colegii săi au descoperit că în TIMI IIIB, un studiu clinic care a implicat pacienți cu UA-NSTEMI, [23] și în GUSTO IIb, un studiu clinic care a înrolat pacienți din spectrul SCA, [24] femeile care prezentau un SCA erau mai în vârstă și aveau mai multe șanse de a avea hipertensiune arterială, diabet și hiperlipidemie. [25, 26] Studiile au arătat că femeile sunt, de asemenea, mai susceptibile de a prezenta caracteristici atipice și, astfel, pot solicita asistență medicală mai lent și pot să nu primească îngrijirea adecvată după prezentare. [27, 28] În studiile angiografice, femeile care prezintă presupus SCA tind să aibă boală coronariană epicardică (CAD) mai puțin severă decât omologii lor de sex masculin. [25] Pentru a ține seama de aceste diferențe specifice sexului în prezentarea ACS, analizele ajustate în mod corespunzător, inclusiv vârsta și factorii de risc cardiovascular de bază, sunt importante.

Într-un model multivariat utilizat pentru a testa asocierea a 50 de variabile inițiale cu punctul final de deces sau IM în urma unei SCA fără supradenivelare a segmentului ST, sexul nu a fost asociat cu rezultatele cardiovasculare. [25] În mod similar, în dezvoltarea Scorului de risc GRACE (utilizat pentru a evalua riscul de mortalitate după SCA) și Scorul de risc TIMI (utilizat pentru a evalua mortalitatea, IM nou sau recurent sau ischemie recurentă severă care necesită risc de revascularizare urgentă după UA și NSTEMI), sexul nu a fost un predictor independent al rezultatelor slabe. [29, 30] De asemenea, într-o cohortă contemporană de pacienți care se prezintă cu UA/NSTEMI, femeile și bărbații s-au dovedit a fi la un risc ajustat similar pentru moarte cardiovasculară ulterioară, infarct miocardic sau ischemie recurentă. [30a] Au existat unele studii în care sexul feminin a fost asociat cu un efect protector semnificativ statistic, [26] deși acest lucru poate fi limitat la anumite subgrupuri de pacienți UA. Astfel, totalitatea datelor sugerează că genul feminin, după ajustarea pentru alți predictori stabiliți , nu transmite nici vătămări, nici protecție în urma unei SCA fără elevație a segmentului ST.

Diabet

Atât la pacienții cu risc, cât și la pacienții cu CAD cunoscut, diabetul a apărut ca un indicator de risc puternic și are o importanță crescândă din cauza creșterii incidenței diabetului. În ultimele 2 decenii, prevalența la nivel mondial a crescut semnificativ, cu 30 de milioane de cazuri în 1985 și 177 de milioane în 2000; se estimează că peste 260 de milioane de indivizi vor avea diabet până în 2030. [31] În Statele Unite, aproximativ 7% din populație are diabet. [32] Sindromul metabolic este și mai frecvent, definit ca prezența a cel puțin trei dintre următoarele [33] :

- Circumferința taliei peste 102 cm la bărbați și peste 88 cm la femei
- Nivelul trigliceridelor serice de cel puțin 150 mg/dL
- Nivelul colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate mai mic de 40 mg/dl la bărbați și 50 mg/dl la femei
- Tensiune arterială de cel puțin 130/85 mm Hg
- Nivelul glucozei serice de cel puțin 110 mg/dL

Ca și în cazul diabetului de tip 2, rezistența la insulină este considerată a fi cauza de bază a sindromului metabolic. [34] În Statele Unite, prevalența ajustată în funcție de vârstă a sindromului metabolic este de 34% pentru bărbați și 35% pentru femei, folosind datele din National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. [35] Prevalența ridicată a sindromului metabolic ilustrează și tendința ca și alți factori tradiționali de risc cardiovascular să fie observați la pacienții cu intoleranță la glucoză sau diabet zaharat. De exemplu, jumătate dintre pacienții diabetici au hipertensiune arterială concomitentă și o treime au hiperlipidemie concomitentă.

Fiziopatologic, diabetul duce la creșterea stresului oxidativ [36] și dezvoltarea produselor finale de glicație avansate, care pot fi proaterogene. [37] Sechelele hemostatice includ agregarea trombocitară crescută, [38, 39] niveluri crescute de fibrinogen și inhibitor al activatorului de plasminogen (PAI) de tip 1, [40, 41.] molecule de adeziune suprareglate la suprafața celulară, [42, 43] și afectarea funcției endoteliale. [44]

În studiile bazate pe populație, s-a observat că riscul de prim infarct miocardic sau recurent la pacienții diabetici fără un infarct miocardic anterior a fost aproximativ egal cu riscul la pacienții nediabetici cu un infarct miocardic anterior. [45] În două studii cu pacienți cu STEMI - TAMI [46] și GUSTO-I [47] - pacienții cu diabet zaharat s-au dovedit a avea un risc de deces aproape de două ori mai mare decât omologii lor nediabetici, în ciuda ratelor similare de permeabilitate a arterelor legate de infarct. [48, 49] În mai multe studii clinice în UA-NSTEMI, inclusiv GUSTO IIb, [50] PRISM-PLUS, [11] FRISC II, [14] TACTICA-TIMI 18, [13] și GUSTO IV-ACS, [51] s-a constatat că diabeticii au rate de deces și evenimente ischemice cardiace de 1,5 până la 2,0 ori mai mari. Semnificația prognostică independentă a diabetului zaharat a fost demonstrată folosind datele din registrul OASIS, care au arătat că diabetul zaharat a fost un factor de risc independent pentru mortalitate în SCA fără supradenivelare a segmentului ST (raportul de risc [RR] ajustat [adj], 1,57; interval de încredere [IC] 95%, 1,38 până la 1,81). În mod similar, într-o analiză care a inclus 62.036 de subiecți din 11 studii TIMI, diabetul zaharat a fost asociat în mod independent cu o mortalitate mai mare la 30 de zile (raport cote adj [OR], 1,78; IC 95%, 1,24 până la 2,56) și mortalitate la 1 an (raport de risc adj [HR], 1,3% la 1,06) după UA-STEMI. [52] Mai mult, riscul de deces în rândul diabeticilor care s-au prezentat cu UA-NSTEMI la 1 an s-a apropiat de cel al pacienților nediabetici care s-au prezentat cu STEMI, în timp ce pacienții nediabetici cu UA-NSTEMI au continuat pe o traiectorie cu risc scăzut (Fig. 18-1).

Fumat

Paradoxul fumătorului în SCA a fost descris anterior. [53] Fumatorii actuali tind sa aiba rate mai mici de deces si evenimente ischemice decat nefumatorii. Acest efect benefic paradoxal pare să fie explicat în mare măsură prin faptul că fumătorii prezintă la o vârstă mai devreme decât nefumătorii și, prin urmare, au mai puține alte comorbidități și CAD mai puțin extins. Astfel, printre pacienții cu SCA, deși fumătorii actuali au rate de evenimente mai mici decât nefumătorii în analizele univariate, [11,14,20.] fumatul curent în analizele multivariabile nu este un factor de prognostic independent semnificativ. [20, 54]

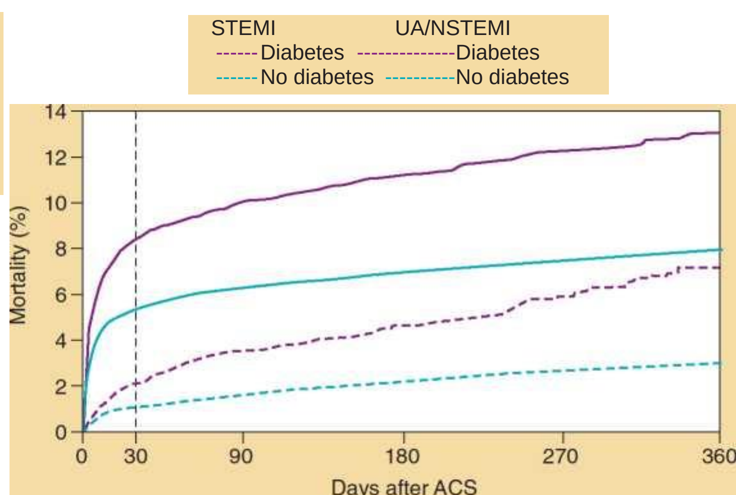
Boala arterială periferică

Pacienții cu boală arterială periferică (PAD) au frecvent BC semnificativ și nu este surprinzător că PAD este un

factor de risc pentru deces și complicații ischemice la pacienții cu UA-NSTEMI. Cu toate acestea, într-o analiză multivariabilă din OPUS-TIMI 16 care a ajustat pentru alți factori de risc tradiționali, PAD a rămas un factor de risc independent pentru deces (OR adj, 1,44; *P* = 0,0045), precum și un compus de evenimente ischemice cardiace (OR adj, 1,21; *P* = 0,0035); rezultate similare au fost găsite și în studiul PURSUIT. [20, 55]

Utilizarea anterioară a aspirinei

Mai multe studii au confirmat că pacienții care au utilizat anterior aspirinei prezintă un risc crescut. [30,56,57] Acest lucru poate fi cauzat de prezența trombilor bogați în trombocite rezistente la aspirină sau de probabilitatea mai mare de apariție a bolii coronariene severe la pacienții care prezintă UA-NSTEMI în ciuda tratamentului cu aspirină. [58, 59] Există, de asemenea, unele studii care sugerează că pacienții prezintă grade diferite de răspuns la aspirina, iar rezistența la aspirină poate fi asociată cu un risc crescut de deces și complicații cardiovasculare. [60, 61]



Nu. în pericol						
STEMI						
Diabet	7,156	6,508	2,947	2,653	2,118	1,610
Fără diabet	39,421	37,136	16,685	15,274	12,276	9,351
UA/NSTEMI						
Diabet	3,457	3,313	2,923	2,339	1,317	924
Fără diabet	12,002	11,658	10,505	8,191	5,141	4,008

FIGURE 18-1 Cumulative incidence of all-cause mortality through 1 year after ACS. The *vertical dotted line* represents 30 days after ACS. *(From Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007;298:765-775.)*

PREZENTARE ACUTA

S-a demonstrat că tempo-ul prezentării acute, constatările fizice specifice , modificările electrocardiografice și dovezile biochimice ale necrozei miocardice transmit informații importante de prognostic.

Severitatea anginei pectorale

În 1989, Braunwald [16] diferențiat între angina primară (cauzată de ruperea plăcii și reducerea aportului de sânge miocardic), angina secundară (cauzată de nepotrivire neindusă de inimă) și angina postinfarct. El a diferențiat în continuare între angina nou-debut, crescendo și angina de repaus. Importanța acestor distincții a fost - susținută de mai multe studii, în care episoade multiple de angină în ultimele 24 de ore, angină în repaus și

angina postinfarct s-a dovedit că fiecare transmite un prognostic mai rău. [30,62-65]

Examenul fizic

Constatări fizice care indică o disfuncție severă a ventriculului stâng, cum ar fi prezența unui S_3 galop, râs, suflu de regurgitare mitrală, hipotensiune arterială și tahicardie sunt mai frecvent observate în cadrul STEMI mai degrabă decât în UA-NSTEMI, dar conferă, de asemenea, prognostic advers în acest din urmă sindrom. La pacienții cu STEMI, semnificația acestor constatări fizice a fost observată cu peste 40 de ani în urmă de către Killip și Kimball, [66.] și rămân componente importante ale scorurilor de risc integrate contemporane. [21, 22] Deși mai rare, atunci când sunt găsite în UA-NSTEMI, acestea sugerează CAD subiacentă semnificativă și sunt asociate cu rate de mortalitate de peste 60%. [67]

Electrocardiogramă

Electrocardiograma de admitere (ECG) este unul dintre cei mai utili și mai puternici predictori ai rezultatelor adverse în SCA. Depresia segmentului ST pe ECG de prezentare indică ischemie acută severă și este corelată cu un prognostic spitalicesc mai rău. [7, 68] Prezența depresiei segmentului ST este, de asemenea, asociată cu o complexitate mai mare a leziunii vinovate [7] și prin urmare o probabilitate mai mare de a necesita revascularizare. [17] Depresia segmentului ST indică, de asemenea, CAD mai extinsă [7, 17] și se asociază cu rezultate mai proaste la 6 luni [7] și la 1, [17] 4, [69] si 10 ani. [70]

Important, deviația segmentului ST de doar 0,05 mV transmite o rată mai mare de evenimente adverse. În Registrul TIMI III , pacienții cu depresie de 0,05 mV a segmentului ST au avut un risc de aproximativ de două ori mai mare de deces sau IM la 30 de zile și la 1 an. [7, 17] Mai mult, pare să existe un gradient de creștere a riscului odată cu creșterea gradului de depresie ST. Printre pacienții cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST, cel

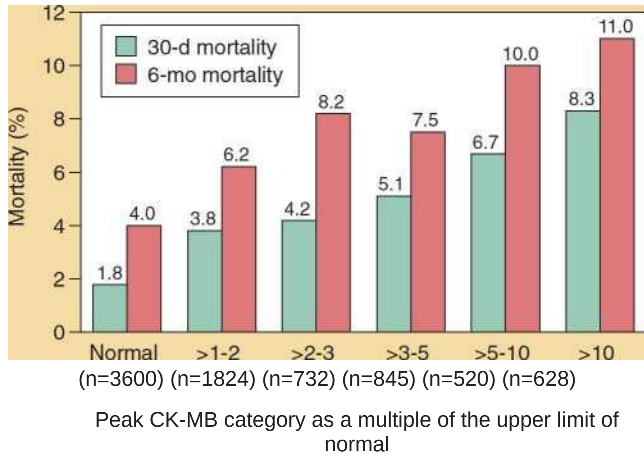


FIGURE 18-2 Mortality rates at 30 days and 6 months by peak CK-MB levels in the PURSUIT trial. *(From Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al: Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. PURSUIT Steering Committee. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. JAMA 2000;283:347-353.)*

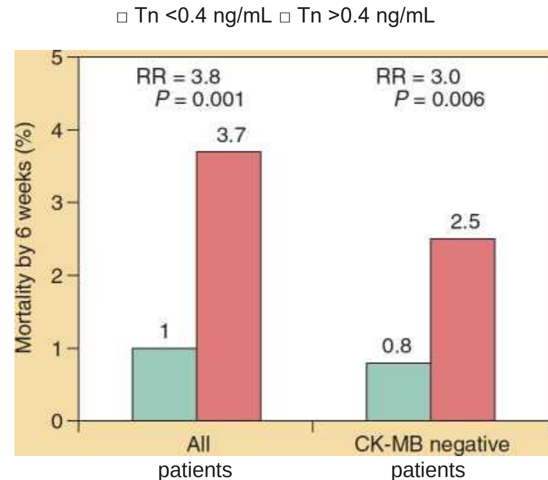


FIGURE 18-4 Mortality rate at 42 days by baseline cardiac troponin I status in the total group *(left)* and in patients with positive creatine kinase MB (CK-MB) results *(right).* Tn, troponin. *(Data from Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.)*

Supraviețuirea la 4 ani pentru pacienții cu depresie a segmentului ST de 0,05, 0,10 sau 0,20 mV sau mai mult a fost de 82%, 77% și, respectiv, 53% *(P* < 0,0001). [69]

Spre deosebire de depresiunile segmentului ST, inversiunile undei T în general nu s-au dovedit a fi asociate cu un prognostic mai prost. [17] Cu toate acestea, inversiunile precordiale ale undei T profunde (> 0,20 mV) sugerează boala LAD și sunt asociate cu un prognostic mai rău. [71, 72]

Detectarea necrozei

Un alt predictor important al rezultatului este detectarea necrozei miocitelor. Pacienții cu dovezi biochimice documentate de necroză a miocitelor au rate de mortalitate mai mari decât pacienții fără creșteri. [73] În plus, există o relație cantitativă între mărimea creșterii CK-MB și riscul de deces (Fig. 18-2). [74]

Troponinele specifice cardiace, cu sensibilitatea și specificitatea lor superioară, au apărut ca biomarkeri de elecție pentru detectarea necrozei miocitelor. [2] Ca și în cazul CK-MB, există o relație clară între mărimea creșterii nivelului de troponină și mortalitate (Fig. 18-3). [75, 76] Cu o sensibilitate clinică mai mare , troponinele au permis detectarea microinfarctelor la aproximativ 30% dintre pacienții care altfel ar fi fost diagnosticați ca având UA. [75] Acești pacienți, cu o troponină crescută, dar cu un nivel negativ de CK-MB, s-a dovedit a avea un risc de deces de trei până la patru ori mai mare, comparativ cu pacienții cu niveluri negative de troponină și CK-MB (Fig. 18-4). [75-77]

Au existat dezbateri cu privire la care ar trebui să fie punctul (punctele) de tăiere adecvat(e) pentru testele troponinei. Grupurile de consens au recomandat adoptarea unui singur punct de reducere pe baza percentilei 99 într-o cohortă de indivizi sănătoși și a unui coeficient de variație mai mic de 10%. [78, 79] Cu toate acestea, lucrați de la

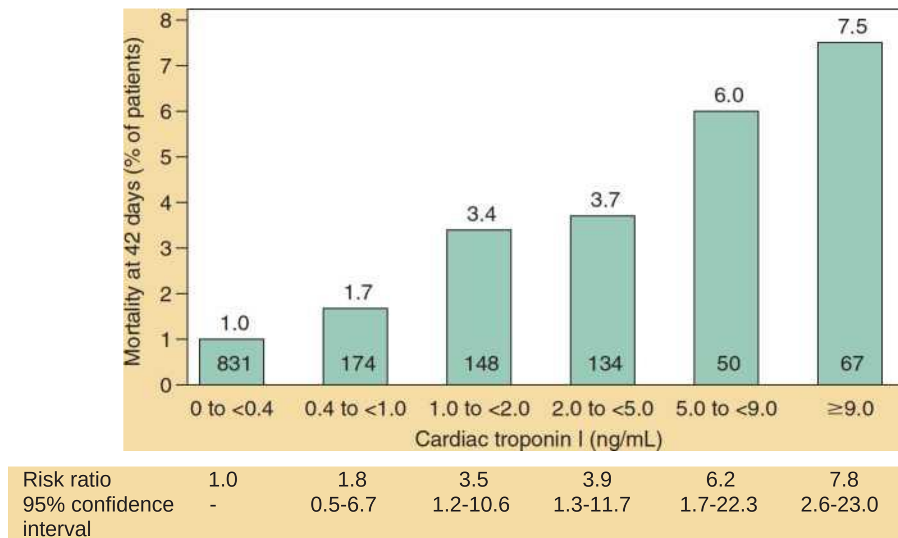


FIGURE 18-3 Mortality rate at 42 days by baseline cardiac troponin I levels in the TIMI IIIB Trial. *(From Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.).*

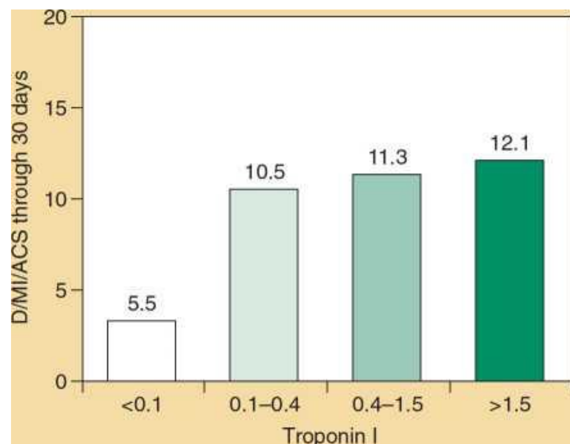


FIGURA 18-5 Deces (D), infarct miocardic (IM) sau reinterne în 30 de zile după nivelurile inițiale ale troponinei I cardiace în studiul TACTICS-TIMI 18. Pentru testul Bayer troponina I, percentila 97,5 la martorii sănătoși este de 0,1 ng/mL, nivelul la care testul are un coeficient de variație de 10% este de 0,4 ng/mL, iar nivelul care corespunde unui IM definit de creșterea creatininei kinazei MB este de 1,5 ng/mL. *(Date de la Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, și colab.: Capacitatea creșterilor minore ale troponinelor I și T de a prezice beneficiul unei strategii invazive precoce la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare ST. JAMA 2001;286:2405-2412.)*

studiile cu UA-NSTEMI au susținut importanța prognostică a creșterilor de troponine la nivel scăzut, chiar și sub astfel de puncte de tăiere (Fig. 18-5). [80] Mai mult, odată cu apariția testelor ultrasensibile capabile să detecteze troponina la niveluri de picogram pe mililitru, troponina poate evolua de la o variabilă semi-cantitativă (nedetectabilă sau un nivel măsurabil) la o variabilă adevărată continuă care este detectabilă la toți indivizii. Semnificația prognostică în SCA a nivelurilor de troponine sub percentila 99 rămâne de definită.

Mioglobina este o proteină citosolică mică care se găsește în dialul miocar și în mușchiul scheletic și este unul dintre cei mai timpurii markeri care sunt eliberați în circulație după un IM. Deși nu este specific pentru leziuni miocardice, mioglobina este un marker sensibil, mai ales în primele 4 până la 8 ore după debutul necrozei. [81-83] Proteina de legare a acizilor grași de tip inimă (H-FABP) este o altă proteină citosolică eliberată de cardiomiocit ca răspuns la leziuni miocardice. Într-un studiu care a inclus pacienți din spectrul SCA, nivelurile crescute de H-FABP au fost asociate semnificativ cu evenimente cardiace majore, independent de alți predictori de risc clinic și biomarkeri stabiliți. [84] Dacă vreunul dintre acești markeri va fi de valoare în cadrul testelor ultrasensibile de troponine rămâne de determinat.

Deși informațiile de prognostic asociate cu fiecare dintre variabilele descrise sunt utile, concentrarea pe o singură variabilă nu permite clinicianului să folosească toate informațiile pe care le are la dispoziție. De exemplu, un pacient poate avea biomarkeri cardiaci negativi, dar să fie mai în vârstă, cu factori de risc cardiac multipli, să fi avut un IM anterior și să prezinte angină pectorală severă cu depresiuni ale segmentului ST, în ciuda faptului că este în regim de aspirină. În mod clar, acest pacient prezintă un risc ridicat de deces sau evenimente ischemice cardiace în zilele și săptămânile următoare, în ciuda faptului că nu are un nivel crescut de CK-MB sau troponină. Astfel, bazarea pe un predictor în timp ce ignorarea altora poate duce la clasificarea greșită a riscului pacientului.

Necesitatea unei abordări integrate a fost recunoscută cu mai bine de un deceniu în urmă cu clasificarea Braunwald

ABORDĂRI INTEGRATE

de angină instabilă.[26] Deși este utilizat în mod obișnuit pentru a clasifica severitatea prezentării acute, sistemul de clasificare conține de fapt patru axe - severitatea simptomelor acute, circumstanțe clinice, intensitatea tratamentului medical și modificări electrocardiografice. Prezentarea acută (Clasa I, II sau III) a fost clasificată ca angină nou-debut sau crescendo fără durere de repaus, angină în repaus, dar nu în ultimele 48 de ore și angină în repaus în 48 de ore. Circumstanțele clinice (A, B sau C) au fost împărțite în angină secundară cauzată de o afecțiune extracardiacă care a intensificat ischemia miocardică, angină primară cauzată probabil de ruptura plăcii și angină postinfarct. Intensitatea tratamentului medical (notat cu indicele 1, 2 sau 3) a variat de la angina pectorală care apare în cazul lipsei tratamentului, în timpul tratamentului pentru angina pectorală cronică și în ciuda terapiei antiischemice maxime. În cele din urmă, pacienții au fost împărțiți în cei cu și fără modificări tranzitorii ale undei ST-T în timpul durerii. Validarea prospectivă a sistemului de clasificare Braunwald a confirmat utilitatea unei astfel de abordări. [85, 86]

Finalizarea mai multor studii clinice recente în care au fost adunate o mulțime de date de bază clinice, electrocardiografice și markeri serici a oferit oportunitatea de a dezvolta abordări moderne integrate de prognostic în UA-NSTEMI. Folosind aceste date, au fost elaborate mai multe scoruri de risc. [20,29,30,57] Un exemplu este Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI, care a fost conceput pentru a oferi clinicienilor un instrument de prognostic cu capacitate de discriminare ridicată, folosind variabile de bază care fac parte din evaluarea medicală de rutină. [30]

Scorul de risc TIMI pentru angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST

Dezvoltarea unui model

Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI a fost dezvoltat într-o cohortă de derivare formată din 1957 de pacienți care au fost randomizați la brațul cu heparină nefracționată (HNF) al studiului TIMI 11B. Variabilele potențiale predictoare au fost selectate din caracteristicile inițiale care ar putea fi identificate cu ușurință la prezentare și care au fost raportate anterior ca fiind variabile importante în prezicerea rezultatului (Tabelul 18-1). Utilizând regresia logistică multivariabilă, au fost identificați șapte predictori independenți, semnificativi din punct de vedere statistic ai punctului final compozit la 14 zile: vârsta, 65 de ani sau mai mult; trei sau mai mulți factori de risc pentru CAD; stenoză anterioară a arterei coronare 50% sau mai mare; simptome anginoase severe (două sau mai multe evenimente anginoase în ultimele 24 de ore); utilizarea aspirinei în ultimele 7 zile, deviație de segment ST, 0,05 mV sau mai mult; și un nivel seric de marker cardiac crescut (CK-MB sau troponina specifică cardiacă). Modelul final a demonstrat o calibrare excelentă a predicțiilor modelului la ratele de evenimente observate (statistica Hosmer-Lemeshow, [87] 3,56 $_{df8}$; P = .89), precum și o bună capacitate predictivă generală a modelului (C-statistic, 0,65). Deoarece mărimile semnificației prognostice (adică, cotele de cote) pentru fiecare variabilă predictor independentă au fost similare, Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI a fost construit ca sumă aritmetică simplă a numărului de predictori. Astfel, scorul de risc este calculat prin atribuirea a 1 punct pentru fiecare variabilă prezentă (Tabelul 18-2).

De remarcat, aplicarea statisticii C în stabilirea prognosticului a fost dezbătută. [88, 89] Statistica C (aria de sub curba caracteristică de funcționare a receptorului) este utilă în stabilirea testelor de diagnostic, unde sensibilitatea și specificitatea testelor sunt importante în discriminarea pacienților bolnavi de cei nebolnavi. Cu toate acestea, statistica C poate să nu fie parametrul ideal pentru a evalua modele sau

variabile care urmăresc să prezică riscul viitor sau să separe subiecții în grupuri distincte de risc. [88] De exemplu, statistica C este modificată minim de factorii de risc acceptați, cum ar fi hipertensiunea și colesterolul

TABLE 18—1 I Baseline Characteristics Analyzed for Development of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI

	Univariate Analysis		Multivariable Analysis	
Characteristic	OR (95% CI)	*P* Value	OR (95% CI)	*P* Value
Age >65 years	1.60 (1.25-2.04)	<.001	1.75 (1.35-2.25)	<.001
Three or more risk factors for CAD*	1.45 (1.10-1.91)	.009	1.54 (1.16-2.06)	.003
Prior coronary stenosis >50%	1.73 (1.34-2.23)	<.001	1.70 (1.30-2.21)	<.001
Prior MI	1.27 (0.99-1.63)	.06		
Prior CABG	1.35 (0.97-1.88)	.07		
Prior PTCA	1.62 (1.16-2.26)	.004		
ST deviation >0.05 mV	1.40 (1.06-1.85)	.02	1.51 (1.13-2.02)	.005
Severe anginal symptoms (>two anginal events in prior 24 hours)	1.57 (1.24-2.00)	<.001	1.53 (1.20-1.96)	.001
Use of aspirin in last 7 days	1.86 (1.26-2.73)	.002	1.74 (1.17-2.59)	.006
Use of IV UFH within 24 hours of enrollment	1.18 (0.92-1.51)	.19		
Elevated serum cardiac markers (CK-MB or troponin)	1.42 (1.12-1.80)	.004	1.56 (1.21-1.99)	<.001
Prior history of CHF	0.90 (0.53-1.53)	.70		

*Risk factors included family history of CAD, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, or being a current smoker.

CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-elevation MI; OR, odds ratio; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; UA, unstable angina; UFH, unfractionated heparin.

Adapted from Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-842. ©2000, American Medical Association.

18

niveluri, deși aceste variabile sunt în mod clar importante în clasificarea riscului unui individ de boli cardiovasculare. Astfel, s-a sugerat că modelele de prognostic ar trebui evaluate pe baza calibrării lor și a capacității lor de a reclasifica indivizii, în plus față de capacitatea lor de a modifica statistica C. [90]

Utilitatea clinică a modelului

Aplicarea Scorului de risc TIMI pentru UA-NSTEMI la pacienții din cohorta de derivare a UFH a arătat că scorul are câteva caracteristici de dorit în stratificarea riscului. În primul rând, a existat un model progresiv, semnificativ de creștere a ratei evenimentelor pentru punctul final compozit de deces, IM și revascularizare urgentă (P < 0,001 x^2 pentru tendință; Fig. 18-6) cu creșterea Scorului de risc TIMI. În al doilea rând, acest model a fost observat și pentru fiecare componentă individuală a punctului final compozit (P < .001 cu x^2 pentru tendința pentru fiecare componentă). [30] În al treilea rând, Scorul de risc TIMI a clasificat pacienții într-o gamă largă de riscuri. Pacienții cu un scor de 0 sau 1 au avut o rată de deces, IM sau revascularizare urgentă mai mică de 5%, în timp ce pacienții cu un scor de 6 sau 7 au avut o rată de peste 40% a acestor evenimente.

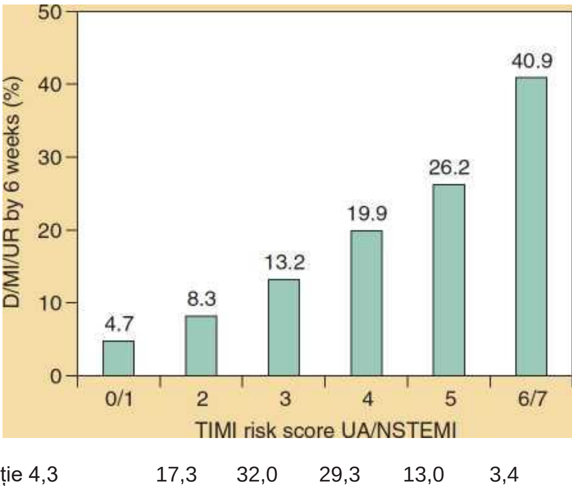
TABELUL 18-2 I Scorul de risc TIMI pentru UA/NSTEMI

Caracteristic	Puncte
Istoric	
Vârsta > 65 de ani	1
Trei sau mai mulți factori de risc pentru	1
CAD cunoscută (stenoză > 50%)	1
Utilizarea aspirinei în ultimele 7 zile	1
Prezentare	
Angina severă recentă (< 24 ore)	1
Abaterea ST > 0,5 mm	1
T Markeri cardiaci	1
Scor de risc = Total de puncte	(0-7)

CAD, boala coronariană; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de ST; UA, angină instabilă.

Validarea modelului

Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI a fost ulterior validat în multe alte cohorte, inclusiv ESSENCE și TACTICS-TIMI 18. [13, 30] Scorul de risc TIMI a fost conceput pentru a facilita stratificarea riscului la pacienții cu UA-NSTEMI. Nu a fost conceput pentru a ajuta la diagnosticarea UA-NSTEMI, care rămâne un diagnostic clinic care poate fi susținut de modificări electrocardiografice adecvate și, în cazul NSTEMI, necesită biomarkeri de mionecroză crescuți. Cu toate acestea, Scorul de risc TIMI a fost aplicat pacienților neselectați care se prezintă la un serviciu de urgență cu dureri toracice și a avut rezultate bune în ceea ce privește prezicerea evenimentelor adverse cardiace majore, inclusiv deces, IM și ischemie severă care necesită revascularizare coronariană, cu ratele evenimentelor.



% Populație 4,3 17,3 32,0 29,3 13,0 3,4

FIGURA 18-6 Deces (D), infarct miocardic (IM) sau nevoie de revascularizare urgentă (UR) pe parcursul a 6 săptămâni după Scorul de risc TIMI în brațul cu heparină nefracționată a studiului TIMI IIB. *(Date de la Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000;284:835-842.)*

variind de la 0% în rândul pacienților cu un scor de la 0 la 70% la pacienții cu un scor de risc de 6 sau 7 (*P* < 0,0001). [91]

Scorul de risc GRACE

Datele din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE) au fost utilizate pentru a crea un instrument simplu de decizie pentru estimarea la pat a riscului de mortalitate la 6 luni la pacienții care supraviețuiesc internării lor în SCA. [29] Scorul de risc GRACE a fost dezvoltat într-o cohortă de 15.007 de subiecți și a fost validat ulterior la 7638 de subiecți din spectrul SCA. Scorul final include nouă variabile predictive: vârstă înaintată, antecedente de infarct miocardic, antecedente de insuficiență cardiacă, creșterea frecvenței pulsului la prezentare, tensiune arterială sistolică mai scăzută la prezentare, nivel inițial crescut al creatininei serice, niveluri crescute ale biomarkerului cardiac seric inițial, deprimare a segmentului ST la prezentarea ECG și lipsa intervenției coronariene percutanate în spital. Statisticile C pentru cohortele de dezvoltare și validare au fost 0,81 și, respectiv, 0,75.

Astfel, scorurile de risc integrate, cum ar fi Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI și Scorul de risc GRACE, servesc ca instrumente simple la pat pentru prezicerea decesului și/sau a evenimentelor ischemice cardiace. Clinicienii pot folosi informațiile de prognostic din scorurile de risc pentru a-și ghida deciziile cu privire la triaj și alocarea resurselor clinice în timpul spitalizării indexate a pacientului . Mai mult, astfel de scoruri de risc par să prezică nu numai care pacienți vor avea evenimente acute, ci și care pacienți sunt expuși riscului de a muri sau de a suferi evenimente ischemice cardiace după externare. [92]

NOI BIOMARKERI CARDIACI

Au fost utilizați mai mulți biomarkeri noi care oferă o perspectivă asupra diferitelor aspecte ale patofiziologiei SCA.

Proteina C-reactivă

Proteina C reactivă (CRP) a fost folosită de zeci de ani ca marker al inflamației sistemice. Acum se apreciază că inflamația joacă un rol central în ateroscleroză și că CRP în sine poate juca un rol direct în cauzarea trombozei. [93] Datele din Physician's Health Study au arătat că printre persoanele sănătoase cu un CRP normal, sub 1,5 mg/dL, există un gradient de risc pentru IM cu creșterea nivelurilor CRP. [94] Studiile la pacienții cu SCA au arătat că pacienții cu o CRP crescută au rezultate mai proaste pe termen scurt și pe termen lung. [95,96] Chiar și după luarea în considerare a troponinei, în mai multe studii CRP s-a dovedit a fi un predictor puternic al mortalității pe termen scurt și pe termen lung (Fig. 18-7). [96,97] Nu există un punct de reducere specific asupra căruia să fie convenit universal în stabilirea unui ACS, dar ghidurile Academiei Naționale de Biochimie Clinică (NACB) recunosc 15 mg/L. [98] Acest punct de reducere este a 99-a percentila la adulții sănătoși, a stabilit o utilizare prognostică completă în SCA, [97] și s-a dovedit a fi la fel de bun, dacă nu mai bun decât alte puncte de tăiere din spectrul ACS. [99,100]

Peptida natriuretică de tip B

Peptida natriuretică de tip B (BNP) este sintetizată și eliberată de ventriculi ca răspuns la supraîncărcare. Măsurarea nivelurilor de BNP s-a dovedit utilă în diagnosticarea și optimizarea tratamentului pentru insuficiența cardiacă. [101,102] Nivelurile BNP s-au dovedit, de asemenea, crescute în SCA. [103] De Lemos și asociații [104] au demonstrat că nivelul inițial al BNP este corelat cu riscul de deces, IM și insuficiență cardiacă congestivă pe parcursul a 10 luni (Fig. 18-8). Această relație a fost valabilă pentru STEMI, NSTEMI și UA. Este posibil ca disfuncția sistolică și diastolică tranzitorie a ventriculului stâng (LV) declanșată de ischemie să conducă

la eliberarea BNP; astfel, nivelurile BNP pot reflecta nu numai orice afectare subiacentă a funcției VS, ci și severitatea insultei ischemice acute. [105]

Acum, că testele CRP și BNP sunt disponibile pe scară largă, acești biomarkeri oferă posibilitatea de a îmbunătăți capacitatea noastră de a

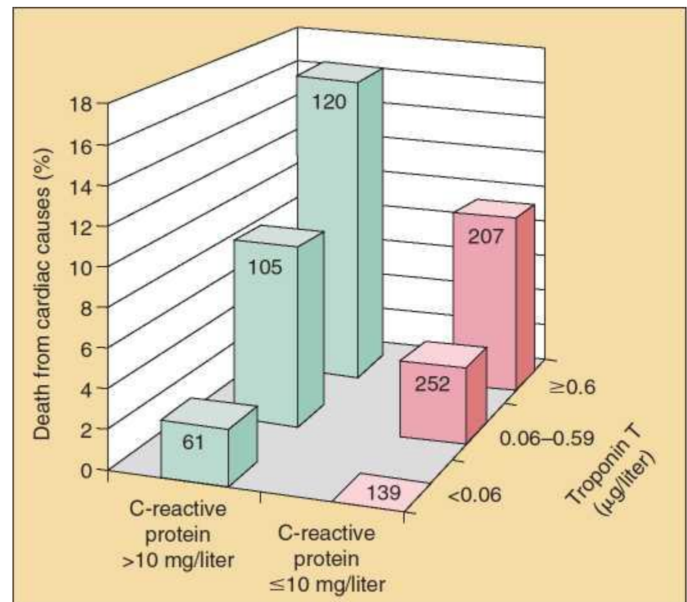


FIGURE 18-7 Cardiovascular mortality rate through 2 years by baseline C-reactive protein and cardiac troponin T levels in the FRISC trial. *(From Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P et al; FRagmin during Instability in Coronary Artery Disease. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000;343;1139-1147.)*

ne stratifica riscul pacienților cu UA-NSTEMI folosind o abordare multimarker. Folosind date din două studii ACS contemporane (OPUS-TIMI 16 [106] și TACTICS-TIMI 18 [13]), pacienții au fost clasificați pe baza numărului de biomarkeri crescuti la prezentare. [107] Fiecare biomarker suplimentar care a fost elevat a condus la o dublare a riscului de mortalitate (Fig. 18-9). Relații similare există pentru punctele finale ale MI, CHF și compozit. Într-o analiză multivariabilă care s-a ajustat pentru factorii clinici, inclusiv vârsta, diabetul, infarct miocardic anterior și depresia segmentului ST, pacienții cu unul, doi și trei biomarkeri crescuti au avut o creștere de 2,1, 3,1 și 3,7 ori a riscului de deces, IM sau ICC până la 6 luni (*P* < 0,01 pentru fiecare raport de risc). Încorporarea acestor noi markeri în scorurile de risc integrate existente poate fi un următor pas util.

Mieloperoxidaza

Mieloperoxidaza (MPO) este o enzimă peroxidază găsită în granulocitele neutrofile și prezintă multiple efecte proaterogenice. La pacienții cu AU sau NSTEMI, concentrațiile de MPO au prezis un risc crescut de deces ulterior sau IM peste 6 luni (HR adj, 2,11; IC 95%, 1,21 până la 3,67; *P* = 0,008), independent de alți factori de risc sau biomarkeri. [108] Într-un studiu care a folosit angioplastia cu balon coronarian pentru a induce leziuni ale plăcii coronare, cercetătorii au observat activarea rapidă a neutrofilelor, nivelurile arteriale crescute de MPO și biodisponibilitatea vasculară afectată de oxid nitric, măsurată prin dilatarea mediată de fluxul brahial. [109] Aceste descoperiri sugerează că MPO poate juca un rol mai direct în progresia bolii și disfuncției vasculare.

Factorul de diferențiere a creșterii-15

Este secretat factorul de diferențiere de creștere-15 (GDF-15), un membru al superfamiliei factorului de creștere transformator-citokine



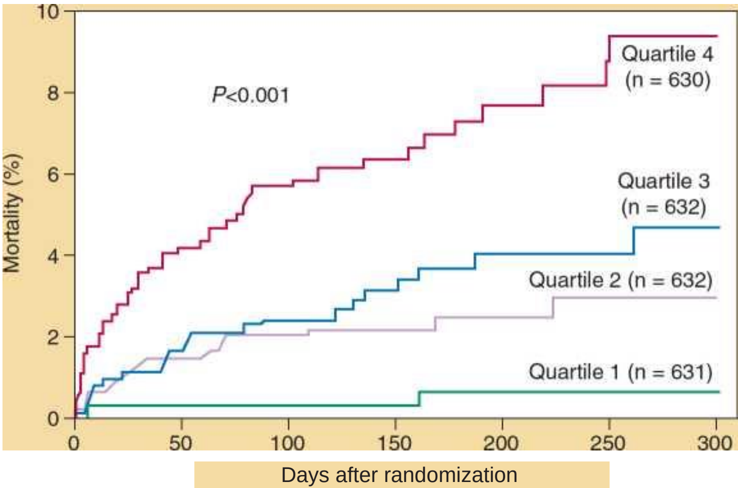
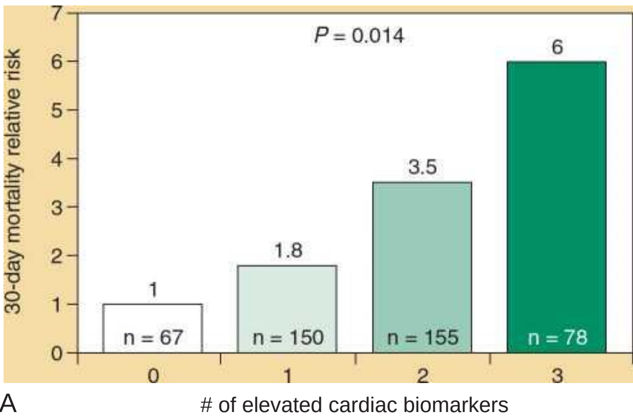


FIGURA 18-8 Rata mortalității pe parcursul a 10 luni după cuartilul peptidei natriuretice de tip B inițial în studiul TACTICS-TIMI 18. *(De la de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001;345:1014-1021.)*

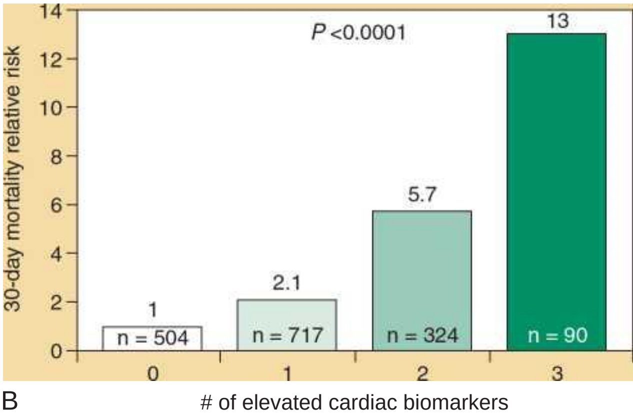
Nu. în pericol

Days after randomization

Quartila 1	631	615	550	431	321	218	104
Quartila 2	632	603	525	390	283	159	64
Quartila 3	632	615	529	384	266	168	72
Quartila 4	630	594	487	345	227	146	59
Total	2525	2427	2091	1550	1097	891	298



A # of elevated cardiac biomarkers



B # of elevated cardiac biomarkers

FIGURE 18-9 Relative 30-day mortality risks in patients stratified by number of elevated cardiac biomarkers (troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide) in OPUS-TIMI **(A)** and TACTICS-TIMI 18 **(B)**. *(From Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. Circulation 2002;105:1760-1763.)*

de către cardiomiocite în timpul ischemiei și reperfuziei. În GUSTO IV, creșterea tertilelor de GDF-15 la pacienții cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST a fost asociată cu un risc crescut de deces la 1 an (1,5%, 5,0% și 14,1%; *P* < 0,001), iar GDF-15 s-a dovedit a fi un predictor independent al mortalității după ajustarea caracteristicilor clinice de bază și a altor biomarke. [110] În FRISC-II, anchetatorii au testat dacă nivelurile circulante de GDF-15 ar putea ajuta la identificarea pacienților care beneficiază cel mai mult de o strategie de tratament invazivă în cazul SCA fără supradenivelare a segmentului ST. Ei au descoperit că o strategie invazivă a redus apariția morții sau a infarctului miocardic la pacienții cu niveluri GDF-15 de 1800 ng/L sau mai mari (HR, 0,49; 95% CI, 0,33 până la 0,73; *P* = 0,001), între 1200 și 1800 ng/L (HR, 0,49; 0,6%, IC, 0,68; *P* = 0,048), dar nu mai puțin de 1200 ng/L (HR, 1,06; 95% CI, 0,68 până la 0,65; *P* = 0,81). [111] Astfel, GDF-15 pare a fi un predictor independent al mortalității pe 1 an în populațiile post-SCA și este un biomarker nou promițător care ar putea fi capabil să asiste la deciziile terapeutice. [112]

STRATIFICAREA RISCURILOR ŞI LUAREA DECIZIILOR CLINICE

Stratificarea riscului nu este utilă doar pentru prognostic, dar oferă posibilitatea de a ajuta la ghidarea utilizării terapiilor specifice. În special, utilizarea unui HBPM, utilizarea unui inhibitor GP IIb/IIIa și o strategie invazivă timpurie reprezintă trei decizii de tratament despre care clinicienii continuă să dezbată. [6] Toate cele trei tratamente s-au dovedit a fi benefice în studiile randomizate mari. Cu toate acestea, costurile și potențialele complicații asociate cu fiecare dintre aceste tratamente sugerează necesitatea identificării pacienților care ar obține beneficii deosebite din aceste terapii.

Pe lângă rolul lor puternic de prognostic, nivelurile de troponine pot fi, de asemenea, utilizate pentru a ghida terapia. În câteva dintre studiile cu inhibitori ai GP IIb/IIIa în UA-NSTEMI, probele de sânge de bază au fost disponibile pentru evaluarea nivelurilor de troponine. Mesajul din fiecare proces este remarcabil de consistent. În CAPTURE, [113] PRISM, [114] PRISM-PLUS, [115] PARAGON-B, [116] și ISAR REACT 2, [117] printre pacienții cu niveluri inițiale crescute de troponină, adăugarea unui inhibitor GP IIb/IIIa

a fost asociat cu 30% până la 80% reduceri ale riscului relativ. În schimb, în rândul pacienților cu niveluri normale de troponină, nu a existat niciun beneficiu demonstrabil. Troponinele s-au dovedit utile și în stabilirea altor terapii medicale puternice, cum ar fi HBPM. S-a demonstrat că pacienții cu niveluri crescute de troponină obțin beneficii deosebite atât din terapia pe termen scurt, cât și din terapia prelungită cu HBPM. [118, 119]

O interacțiune similară a fost observată între statutul troponinei și beneficiile unei strategii invazive timpurii în studiul TACTICS-TIMI 18. Pacienții cu un nivel crescut al troponinei au avut o reducere a riscului relativ de 39% în punctul final primar cu strategia invazivă precoce față de strategia conservatoare. [80] În contrast, nu a existat niciun beneficiu cu strategia invazivă timpurie la pacienții cu niveluri normale de troponine. În studiul ICTUS, 1200 de subiecți SCA fără supradenivelare a segmentului ST cu un nivel crescut al troponinei T cardiace (0,03 p..g/L) și fie dovezi ECG de ischemie la internare, fie un istoric documentat de CAD au fost randomizați la o strategie de tratament invazivă sau conservatoare timpurie. În ciuda nivelului de troponină crescut, ratele de deces, IM nefatal sau reinterne pentru angină pe 1 an au fost similare în cele două brațe de tratament (risc relativ [RR], 1,07; IC 95%, 0,87 până la 1,33; *P* = 0,33). [120] De remarcat, studiul ICTUS a aplicat o serie de puncte de tăiere CK-MB în definiția lor pentru IM; cu toate acestea, investigatorii ICTUS au aplicat ulterior definițiile MI din FRISC-II și TAC- TıCS-TIMI 18 și au constatat că, deși aceste definiții au scăzut ratele de IM, riscurile relative au rămas similare. La examinarea în continuare a ratelor de IM, riscul de IM periprocedural a fost mai mare la cei tratați cu o strategie invazivă; cu toate acestea, riscul de IM spontan a fost mai mic în acest grup, în concordanță cu ceea ce a fost observat într-o meta-analiză a tuturor studiilor anterioare. [121]

O astfel de clasificare binară a statutului troponinei – fie pozitivă, fie negativă – poate fi prea simplistă. [122] Deși există o creștere monotonă constantă a riscului de mortalitate odată cu creșterea nivelului de troponină, [75] riscul de IM recurent pare să aibă o relație în formă de U cu nivelurile de troponine. [123] În plus, deși, priviți în ansamblu, pacienții cu troponine pozitive beneficiază de inhibitori GP IIb/IIIa și de o strategie invazivă timpurie , amploarea beneficiului urmează o curbă în formă de U în raport cu gradul de creștere a troponinei. În PRISM, beneficiul tirofiban în reducerea decesului sau a IM a fost inexistent la pacienții cu niveluri nedetectabile sau minime de troponine, cel mai mare la pacienții cu creșteri intermediare ale troponinei și mai modest la pacienții cu niveluri mai mari de troponine. [114] O interacțiune similară în formă de U a fost observată în TACTICS-TIMI 18 în ceea ce privește creșterea troponinei și beneficiul unei strategii invazive timpurii. [80]

Un alt factor de prognostic care s-a dovedit a transmite implicații terapeutice este diabetul. Într-o meta-analiză a celor șase studii majore care examinează utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa în UA-NSTEMI, tratamentul cu un inhibitor GP IIb/IIIa a fost asociat cu o reducere semnificativă statistic cu 26% a mortalității la diabetici (Fig. 18-10). [124] În schimb, nu a existat niciun efect de tratament la non-diabetici. Este plauzibil din punct de vedere patobiologic ca inhibarea agregării trombocitelor să fie deosebit de importantă la diabetici. Cu toate acestea, după cum s-a menționat, multe alte comorbidități se adună la diabetici și, deoarece aceasta a fost o analiză univariată, ar fi prematur să negeți inhibitorii GP IIb/IIIa non-diabetici. [125]

Avantajele unei abordări integrate a stratificării riscului sunt valabile și pentru luarea deciziilor terapeutice. Folosind Scorul de risc TIMI pentru UA-NSTEMI pentru a clasifica pacienții, a fost demonstrat un gradient de beneficiu pentru utilizarea HBPM, inhibitori GP IIb/IIIa și o strategie invazivă timpurie. În TIMI 11B și ESSENCE, tratamentul cu HBPM enoxaparină a avut un efect similar cu tratamentul cu HNF la pacienții cu un scor de risc de 0 la 2, a conferit o reducere a riscului relativ de 17% (*P* = 0,016) la pacienții cu un scor de risc de 3 sau 4 și a conferit o reducere a riscului relativ de 25% (*P* = 0,016).

30-Day mortality diabetic patients

Trial	N	Odds ratio and 95% CI	Placebo	IIb/IIIa
PURSUIT	2163	*P* = 0.38	6.1%	5.1%
PRISM	687	*P* = 0.07	4.2%	1.8%
PRISM-	362	*P* = 0.17	6.7%	3.6%
GUSTO IV	1677	*P* = 0.022	7.8%	5.0%
PARAGON A	412	*P* = 0.51	6.2%	4.6%
PARAGON B	1157	*P* = 0.93	4.8%	4.9%
POOLED	5458	*P* = 0.007	6.2%	4.6%

0 0.5 1 1.5 2

IIb/IIIa better Placebo better

Breslow day P = 0.50

FIGURA 18-10 Odds ratios și 95% intervale de încredere pentru efectul tratamentului al inhibitorilor GP IIb/IIIa asupra mortalității la 30 de zile la pacienții diabetici în șase studii cu inhibitori GP IIb/IIIa în UA-NSTEMI. *(De la Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Circulation 2001;104:2767.)*

pacienţi cu un scor de risc de 5 până la 7 (*P* $_{interaction}$ = .02; Fig. 18-11). [30] Pe măsură ce Scorul de Risc TIMI crește, reducerile de risc absolut și relativ ale punctului final compozit observate cu enoxaparină cresc și, în consecință, numărul necesar de tratat pentru a preveni un eveniment scade.

În mod similar, în PRISM-PLUS, tratamentul cu combinația de inhibitor GP IIb/IIIa tirofiban și HNF a avut un efect similar ca tratamentul cu HNF în monoterapie la pacienții cu un scor de risc mai mic de 4, dar a conferit o reducere a riscului relativ de 34% (*P* = 0,016) la pacienții cu un scor de risc de 4 sau mai mare (*interacțiune P-* ;1,2 = 1,05). [126] Analizele de subgrup din studiile cu inhibitori ai GP IIb/IIIa în UA-NSTEMI au sugerat că beneficiul inhibării GP IIb/IIIa apare în primul rând la pacienții care sunt supuși intervenției percutanate (PCI). Cu toate acestea, nu numai că aceste analize sunt potențial confundate de faptul că pacienții care suferă revascularizare în timpul spitalizării indice tind să fie un grup mai bolnav, dar implicațiile sunt mai puțin decât practice, deoarece decizia de a face revascularizare poate apărea relativ târziu în cursul spitalicesc al pacientului. În schimb, atunci când pacienții sunt stratificați în funcție de Scorul de risc TIMI inițial, cei cu un scor de risc de 4 sau

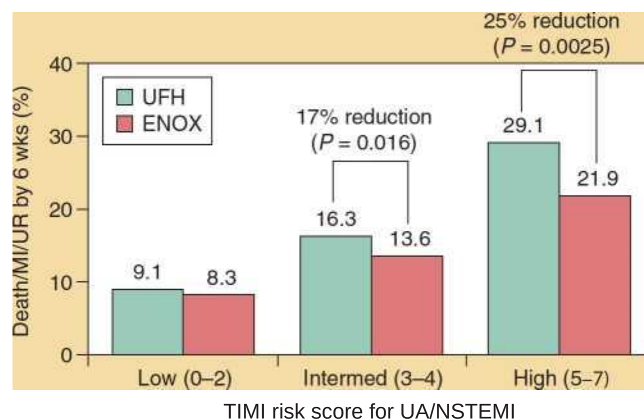


FIGURE 18-11 Death (D), myocardial infarction (MI), or need for urgent revascularization (UR) through 6 weeks by TIMI Risk Score and randomized treatment arm in the combined TIMI IIB and ESSENCE meta-analysis. ENOX, enoxaparin; UFH, unfractionated heparin. *(Data from Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-842.)*

18

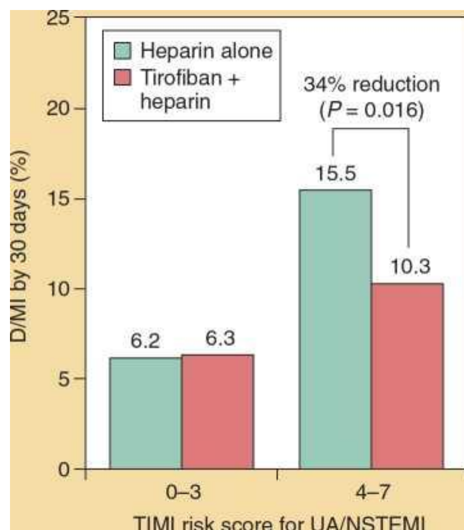


FIGURA 18-12 Deces (D) sau infarct miocardic (IM) până la 30 de zile după Scorul de risc TIMI și brațul de tratament randomizat în studiul PRISM-PLUS. *(Date de la Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al: O abordare clinică integrată pentru prezicerea beneficiului tirofibanului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST. Aplicarea scorului de risc TIMI pentru UA-NSTEMI în PRISM-PLUS. Eur Heart J 2002;23:223-229)*

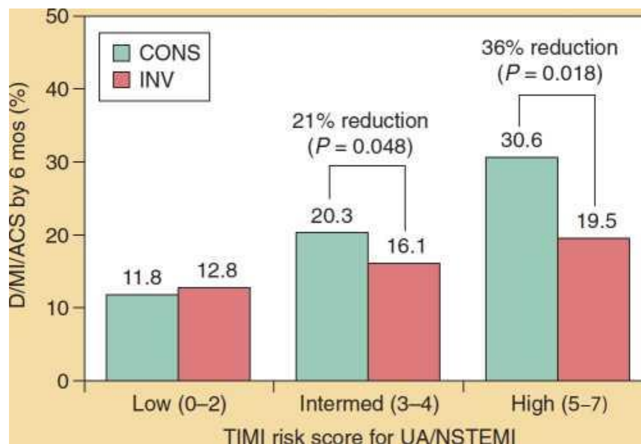


FIGURA 18-13 Deces (D), infarct miocardic (IM) sau respitalizare pentru un sindrom coronarian acut (SCA) până la 6 luni după Scorul de risc TIMI și brațul de tratament randomizat în studiul TACTICS-TIMI 18. CONTRA, strategie conservatoare; INV, strategie invazivă. *(Date de la Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al.: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu tirofiban, inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa. N Engl J Med 2001;344:1879-1887.)*

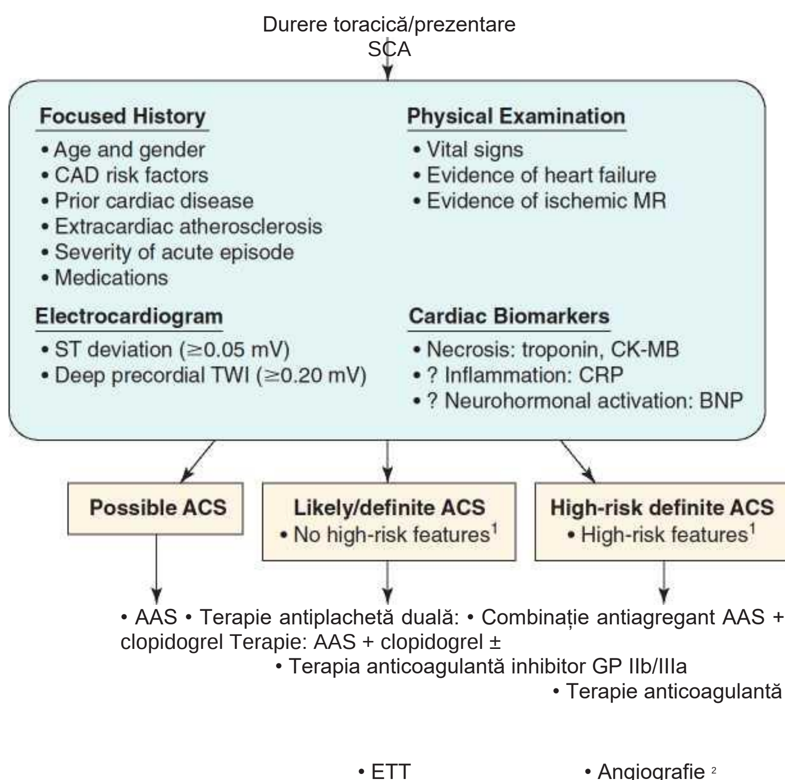


FIGURA 18-14 Algoritm pentru stratificarea riscului și decizia de tratament la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST. Caracteristicile cu risc ridicat includ nivel crescut de troponină cardiacă, depresie nouă sau probabil nouă a segmentului ST, semne de insuficiență cardiacă sau agravare a insuficienței mitrale, scăderea funcției ventriculare stângi (fracția de ejecție VS mai mică de 40%), instabilitate hemodinamică sau un scor de risc ridicat (de exemplu, TIMI, GRACE). [2] Angiografia de rutină trebuie să apară în decurs de 48 de ore.
ASA, aspirină; ETT, test de toleranță la efort; MR, insuficiență mitrală; TWI, inversarea undei T.

mai mulți cei care au primit tirofiban au avut reduceri ale riscului relativ de deces, IM sau ischemie refractară cu 25% până la 30%, indiferent dacă au suferit PCI. [127]

În cele din urmă, în TACTICS-TIMI 18, Scorul de risc TIMI definește din nou un gradient de beneficiu; tratamentul folosind o strategie invazivă precoce a avut un efect similar cu tratamentul cu o strategie conservatoare la pacienții cu un scor de risc de la 0 la 2, a conferit o reducere a riscului relativ de 21% (P = 0,048) la pacienții cu un scor de risc de 3 sau 4 și o reducere a riscului relativ de 36% (P = 0,018) la pacienții cu un scor de risc de la 5 la 18-1 (Fig. 5 la 18-1). [13] În mod similar, în registrul multicentric canadian, pacienții cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST și cu un scor de risc GRACE ridicat au părut să obțină un beneficiu deosebit de pe urma revascularizării în spital (grup ridicat vs. scăzut: OR, 10,67; IC 95%, 5,80 până la 19,61; P < 0,001). [128]

Algoritm pentru Stratificarea Riscului și Decizii de Tratament

Un algoritm pentru abordarea pacienților cu suspiciune de UA-NSTEMI este prezentat în Figura 18-14 . Această abordare evidențiază elemente din ghidurile recente ale Colegiului American de Cardiologie-American Heart Association 2007 pentru UA-NSTEMI. [6] O anamneză concentrată și un examen fizic, ECG cu 12 derivații și determinarea biomarkerului cardiac oferă elementele critice necesare pentru stratificarea adecvată a riscului . Aspirina trebuie administrată la toți pacienții cu un presupus SCA, iar o tienopiridină la cei cu SCA probabil sau cert. Pentru pacienții la care se selectează o strategie conservatoare, se poate utiliza enoxaparina, fondaparinux sau HNF, enoxaparina sau fondaparinuxul fiind de preferat HNF. La pacienții pentru care este selectată o strategie invazivă, se poate administra enoxaparină, HNF, bivalirudină sau fondaparinux. Inhibitorii GP IIb/IIIa și angiografia precoce sunt utilizați pentru pacienții cu SCA clar cu ischemie continuă, caracteristici cu risc ridicat (inclusiv creșterea nivelului de troponină, depresie de segment ST sau scor de risc ridicat) sau când este planificată PCI.

REFERINȚE

1. Cannon CP, Braunwald E: Angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare . În Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, ed. a 8-a. Philadelphia, WB Saunders, 2008, pp 1319-1344.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Definiția universală a infarctului miocardic. Eur Heart J 2007;28:2525-2538.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: Patogeneza bolii coronariene și sindroamele coronariene acute (Partea 1). N Engl J Med 1992;326:242-250.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH: Patogeneza bolii coronariene și sindroamele coronariene acute (Partea 2). N Engl J Med 1992;326:310-318.
5. Libby P: Bazele moleculare ale sindroamelor coronariene acute. Tiraj 1995;91: 2844-2850.
6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; Colegiul American de Cardiologie; Ameri can Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST); Colegiul American al Medicilor de Urgență; Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare; Societatea Chirurgilor Toracici; Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Society for Academic Emergency Medicine: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu infarct miocardic/infarct miocardic): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: Aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și de Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Tiraj 2007;116:e148-e304.
7. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al: Valoarea prognostică a electrocardiogramei de admitere în sindroamele coronariene acute. JAMA 1999;281:707-713.
8. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA și colab: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2006;355:2203-2216.
9. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP și colab.: Enoxaparina previne decesul și evenimentele ischemice cardiace în angina instabilă/infarctul miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului 11B de tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Tiraj 1999;100: 1593-1601.
10. **191** cu greutate moleculară mică cu heparină nefracționată pentru boala coronariană instabilă. N Engl J Med 1997;337:447-452.
11. Inhibarea receptorilor plachetari în managementul sindromului ischemic la pacienții limitați de semne și simptome instabile (PRISM-PLUS) Investigatorii studiului: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.
12. Investigatorii studiului PURSUIT: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 1998;339: 436-443.
13. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab.: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-1887.
14. FRagmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană I (FRISC II) Investigatori: Tratament invaziv în comparație cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă I : studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. Lancet I 1999;354:708-715.
15. Manoukian SV, Feit F, Mehran R și colab.: Impactul sângerării majore asupra mortalității la 30 de zile și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute: O analiză din 18 Trialul ACUITY. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362-1368.
16. Braunwald E: Angina instabilă. O clasificare. Circulation 1989;80:410-414.
17. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH și colab.: Electrocardiograma prezice rezultatul pe un an al pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului auxiliar TIMI III Registry ECG. J Am Coll Cardiol 1997;30: 133-140.
18. Smith PL: Splines ca instrument statistic util și convenabil. Am Statistician 1979;33:57-62.
19. Harrell FE, Lee KL, Pollack BG: Modele de regresie în studiile clinice: Determinarea relațiilor dintre predictori și răspuns. J Natl Cancer Inst 1988;80: 1198-1202.
20. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictori de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Anchetatorii PURSUIT. Tiraj 2000;101:2557-2567.
21. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al: Scorul de risc TIMI pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: un scor clinic convenabil, la noptier, pentru evaluarea riscului la prezentare: Un nPA intravenos pentru tratamentul miocardului infarctat timpuriu II substudiu. Tiraj 2000;102:2031-2037.
22. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al: Un indice de risc simplu pentru triajul inițial rapid al pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST: Un substudiu InTIME II. Lancet 2001;358:1571-1575.
23. Investigatorii TIMI IIIB: Efectele activatorului de plasminogen tisular și o comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului TIMI IIIB. Tiraj 1994;89: 1545-1556.
24. Utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse (GUSTO) IIb Investigatori : o comparație a hirudinei recombinate cu heparina pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute. N Engl J Med 1996;335:775-782.
25. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH și colab: Rezultatul și profilul femeilor și bărbaților care se prezintă cu sindroame coronariene acute: Un raport de la TIMI IIIB. Anchetatorii TIMI. Tromboliza în infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1997;30: 141-148.
26. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD și colab: Sex, prezentare clinică și rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute. Utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse în sindroamele coronariene acute IIb Investigatorii. N Engl J Med 1999;341:226-232.
27. Weaver WD, White HD, Wilcox RG și colab: Comparații ale caracteristicilor și rezultatelor în rândul femeilor și bărbaților cu infarct miocardic acut tratați cu terapie trombolitică. Anchetatorii GUSTO-I. JAMA 1996;275:777-782.
28. Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, et al: Diferențele de sex în infarctul miocardic și decesele coronariene în populația scoțiană MONICA din Glasgow 1985 până în 1991. Prezentare, diagnostic, tratament și letalitate în 28 de zile a 3991 de evenimente la bărbați și 1551 de evenimente la femei. Circulation 1996;93:1981-1992.
29. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al: Un model de predicție validat pentru toate formele de sindrom coronarian acut: Estimarea riscului de deces după externare la 6 luni într-un registru internațional. JAMA 2004;291:2727-2733.
30. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000;284:835-842.

30a. Mega JL, Hochman JS, Scirica BM și colab.: Caracteristici clinice și rezultate ale femeilor cu boală cardiacă ischemică instabilă: Observații din eficiența metabolică cu ranolazină pentru mai puțină ischemie în sindroame coronariene acute fără denivelare ST-tromboliza în infarctul miocardic 36 (MERLIN-TIMI 36). Circulation 121:1809-1817.

31. Wild S, Roglic G, Green A, et al: Prevalența globală a diabetului: Estimări pentru anul 2000 și proiecții pentru 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-1053.
32. Puterile CP: Diabet zaharat. În Fauci AS, Braunwald B, Kasper DL, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, pp 2275-2304.
33. National Institutes of Health: Al treilea raport al Grupului de experți a Programului național de educație pentru colesterol privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (Panoul III de tratament pentru adulți). Bethesda, Md, National Institutes of Health, 2001, Publicația NIH Nr. 01-3670.
34. Grundy SM: Hipertrigliceridemie, rezistență la insulină și sindrom metabolic. Am J Cardiol 1999;83:25F-29F.
35. Eckel RH: Sindromul metabolic. În Fauci AS, Braunwald B, Kasper DL, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, pp 1509-1514.

36. Baynes JW, Thorpe SR: Rolul stresului oxidativ în complicațiile diabetice: O nouă perspectivă asupra unei vechi paradigme. Diabet 1999;48:1-9.
37. Stitt AW, Bucala R, Vlassara H:. Aterogeneza și glicația avansată: promovare, progresie și prevenire. Ann NY Acad Sci 1997;811:115-127.
38. Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M: Creșterea agregării trombocitelor în diabetul zaharat timpuriu. Ann Intern Med 1975;82:733-738.
39. Knobler H, Savion N, Shenkman B, et al: Aderența trombocitară indusă de forfecare și agregarea pe subendoteliu sunt crescute la pacienții diabetici. Thromb Res 1998;90: 181-190.
40. Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J: Antigen activator al plasminogenului de tip țesut și inhibitor al activatorului plasminogenului în diabetul zaharat. Arterioscleroza 1988;8:68-72.
41. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ: Inducerea hiperinsulinemiei combinată cu hiperglicemie și hipertrigliceridemie crește inhibitorul activator al plasminogenului 1 în sânge la subiecții umani normali. Diabet 1998;47:290-293.
42. Jilma B, Fasching P, Ruthner C și colab.: P-selectină circulantă crescută în diabetul zaharat dependent de insulină. Thromb Haemost 1996;76:328-332.
43. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L și colab: Dovezi pentru expresia anormală a glicoproteinei plachetare în diabetul zaharat. Eur J Clin Invest 1990;20:166-170.
44. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA și colab.: Vasodilatație mediată de oxid nitric la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent. J Am Coll Cardiol 1996;27:567-574.
45. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: Mortalitatea din cauza bolii coronariene la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și la subiecții nondiabetici cu și fără infarct miocardic anterior. N Engl J Med 1998;339:229-234.
46. Topol EJ, Califf RM, George BS și colab.: Un studiu randomizat de angioplastie electivă imediată versus întârziată după activatorul de plasminogen tisular intravenos în infarctul miocar acut. N Engl J Med 1987;317:581-588.
47. Anchetatorii GUSTO: Un studiu randomizat internațional care compară patru strategii trombolitice pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1993;329:673-682.
48. Granger CB, Califf RM, Young S și colab.: Rezultatul pacienților cu diabet zaharat și infarct miocardic acut tratați cu agenți trombolitici. Grupul de studiu Tromboliza și angioplastia în infarctul miocardic (TAMI). J Am Coll Cardiol 1993;21:920-925.
49. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS și colab.: Constatări angiografice și rezultat la pacienții diabetici tratați cu terapie trombolitică pentru infarctul miocardic acut: experiența GUSTO-I. J Am Coll Cardiol 1996;28:1661-1669.
50. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB și colab.: Influența diabetului zaharat asupra rezultatelor clinice pe tot spectrul sindroamelor coronariene acute. Constatările studiului GUSTO-IIb. GUSTO IIb Anchetatori. Eur Heart J 2000;21:1750-1758.
51. Investigatorii GUSTO IV-ACS: Efectul abciximabului blocantului receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa asupra evoluției la pacienții cu sindroame coronariene acute fără revascularizare coronariană precoce: studiul randomizat GUSTO IV-ACS. Lancet 2001;357: 1915-1924.
52. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH și colab.: Diabet și mortalitate în urma sindroamelor coronariene acute. JAMA 2007;298:765-775.
53. Barbash GI, White HD, Modan M și colab.: Semnificația fumatului la pacienții care primesc terapie trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Experiență obținută din Studiul Internațional de Activator de Plasminogen Tisular/Streptokinaze Mortality Trial. Circulation 1993;87:53-58.
54. Barbash GI, Reiner J, White HD și colab.: Evaluarea efectelor benefice paradoxale ale fumatului la pacienții care primesc terapie trombolitică pentru infarctul miocardic acut: mecanismul „paradoxului fumătorului" din studiul GUSTO-I, cu perspective angiografice. Utilizarea globală a streptokinazei și a activatorului de țesut-plasminogen pentru arterele coronare ocluse. J Am Coll Cardiol 1995;26:1222-1229.
55. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH și colab.: Boala arterială periferică anterioară și boala vasculară cerebrală sunt predictori independenți ai rezultatului advers la pacienții cu sindroame coronariene acute: facem suficient? Rezultatele studiului Orbofiban la pacientii cu sindroame coronariene instabile-tromboliza în infarct miocardic (OPUS-TIMI) 16. Am Heart J 2003;145:622-627.
56. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al: Utilizarea anterioară a aspirinei prezice rezultate mai rele la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare. Am J Cardiol 1999;83:1147-1151.
57. Sabatine MS, Januzzi JL, Snapinn S, et al: Un sistem de scor de risc pentru prezicerea rezultatelor adverse și amploarea beneficiului cu terapia cu inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa la pacienții cu angină pectorală instabilă. Am J Cardiol 2001;88:488-492.
58. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al: Dezvoltarea rezistenței la aspirină la persoanele cu accident vascular cerebral ischemic anterior. Stroke 1994;25:2331-2336.
59. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schror K: Ciclooxigenaza-2 în trombocitele umane ca posibil factor de rezistență la aspirină. Lancet 1999;353:900.
60. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI și colab.: Biosinteza tromboxanului rezistent la aspirina și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Tiraj 2002;105:1650-1655.
61. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al: O determinare prospectivă, oarbă a istoriei naturale a rezistenței la aspirină în rândul pacienților stabili cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-965.
62. Califf RM, Phillips HR 3rd, Hindman MC și colab.: Valoarea prognostică a scorului de risc al arterei coronare. J Am Coll Cardiol 1985;5:1055-1063.
63. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, et al: Importanța măsurilor clinice ale ischemiei în prognosticul pacienților cu boală coronariană documentată. J Am Coll Cardiol 1988;11:20-26.
64. White LD, Lee TH, Cook EF și colab: Comparația istoriei naturale a noului debut și a bolii cardiace ischemice cronice exacerbate. Grupul de studiu al durerii toracice. J Am Coll Cardiol 1990;16:304-310.
65. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM: Incidența și urmărirea subgrupurilor Braunwald în angina pectorală instabilă. J Am Coll Cardiol 1995;25:1286-1292.
66. Killip T 3rd, Kimball JT: Tratamentul infarctului miocardic într-o unitate de îngrijire coronariană. O experiență de doi ani cu 250 de pacienți. Am J Cardiol 1967;20:457-464.
67. Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS și colab.: șoc cardiogen la pacienții cu sindroame ischemice acute cu și fără supradenivelare de segment ST. Tiraj 1999;100:2067-2073.
68. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V: Utilitatea modificărilor segmentului ST în mai mult sau egal cu 2 derivații pe electrocardiograma camerei de urgență fie în angina pectorală instabilă, fie în infarctul miocardic fără undă Q în prezicerea rezultatului. Am J Cardiol 1991;67:1368-1373.
69. Hyde TA, French JK, Wong CK și colab.: Supraviețuirea la patru ani a pacienților cu sindroame coronare acute fără supradenivelare a segmentului ST și semnificația prognostică a depresiei de 0,5 mm a segmentului ST. Am J Cardiol 1999;84:379-385.
70. Gazes PC, Mobley EM Jr, Faris HM Jr, și colab.: Angina preinfarcțională (instabilă) - un studiu prospectiv - urmărire pe zece ani. Semnificația prognostică a modificărilor electrocardiografice. Circulation 1973;48:331-337.
71. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJ: Semnificația anatomică și prognostică a noii inversări a undei T în angina instabilă. Am J Cardiol 1983;52:14-18.
72. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH și colab.: Caracteristicile angiografice și clinice ale pacienților cu angină instabilă care prezintă un model ECG care indică îngustarea critică a arterei coronare LAD proximale. Am Heart J 1989;117:657-665.
73. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH și colab: Rezultatele unui an ale studiului clinic IIIB Trombolysis in Myocardial Infarct (TIMI). O comparație randomizată a activatorului plasminogenului de tip țesut versus placebo și strategiile invazive timpurii versus conservatoare timpurii în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. J Am Coll Cardiol 1995;26:1643-1650.
74. Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, și colab: Asociere între creșteri minore ale nivelului creatin kinazei-MB și mortalitate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Comitetul Director PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin. JAMA 2000;283:347-353.
75. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B și colab.: Nivelurile troponinei I specifice cardiace pentru a prezice riscul de mortalitate la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.
76. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH și colab.: Nivelurile de troponină T cardiacă pentru stratificarea riscului în ischemia miocardică acută. GUSTO IIA Anchetatori. N Engl J Med 1996;335:1333-1341.
77. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, și colab: Valoarea prognostică a troponinei T serice în angina instabilă. N Engl J Med 1992;327:146-150.
78. Infarctul miocardic redefinit - un document de consens al Comitetului Joint European Society of Cardiology/Colegiul American de Cardiologie pentru redefinirea infarctului miocardic. Eur Heart J 2000;21:1502-1513.
79. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al: Este timpul pentru o schimbare la un standard de troponină. Circulation 2000;102:1216-1220.
80. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, și colab: Capacitatea creșterilor minore ale troponinelor I și T de a prezice beneficiul unei strategii invazive precoce la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de ST. JAMA 2001;286:2405-2412.
81. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT: Valoarea mioglobinei, troponinei T și a masei CK-MB în excluderea unui infarct miocardic acut în camera de urgență. Circulation 1995;92:3401-3407.
82. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D și colab.: Studiu cooperativ cu markeri de diagnostic pentru diagnosticul infarctului miocardic. Circulation 1999;99:1671-1677.
83. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, și colab.: Testare multimarker la pat pentru stratificarea riscului în unitățile de durere toracică: Evaluarea durerii toracice prin studiul creatin kinaza-MB, mioglobină și troponina I (CHECKMATE). Tiraj 2001;103:1832- 1837.
84. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, et al: Utilitatea prognostică a proteinei de legare a acizilor grași de tip inimă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2006;114:550-557.
85. Scirica BM, Cannon CP, McCabe CH și colab.: Prognostic in the thrombolysis in myocardial ischemia III registry conform clasificării anginei pectorale instabile Braunwald. Am J Cardiol 2002;90:821-826.
86. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ și colab.: Stratificarea riscului în angina instabilă. Validarea prospectivă a clasificării Braunwald. JAMA 1995;273:136-141.
87. Hosmer DW, Lemeshow S: Regresia logistică aplicată. New York, John Wiley & Sons, 1989.
88. Cook NR: Utilizarea și utilizarea greșită a curbei caracteristice de funcționare a receptorului în predicția riscului . Tiraj 2007;115:928-935.
89. Wang TJ, Gona P, Larson MG și colab: Biomarkeri multipli pentru predicția primelor evenimente cardiovasculare majore și a morții. N Engl J Med 2006;355:2631-2639.
90. Cook NR: Evaluarea statistică a modelelor de prognostic versus diagnostic: Dincolo de curba ROC. Clin Chem 2008;54:17-23.
91. Bartholomew BA, Sheps DS, Monroe S și colab.: O evaluare prospectivă a Scorului de risc TIMI pentru angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare. Circula tion 2001;104 (Suppl II):728.
92. Sabatine MS, McCabe CH, Morrow DA și colab: Identificarea pacienților cu risc crescut de deces și evenimente ischemice cardiace după externarea din spital. Am Heart J 2002;143:966-970.
93. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al: proteina C-reactivă ca factor de risc cardiovascular: mai mult decât un epifenomen? Circulation 1999;100:96-102.
94. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ și colab.: Inflamație, aspirină și riscul bolilor cardiovasculare la bărbații aparent sănătoși. N Engl J Med 1997;336:973-979.
95. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: Valoarea prognostică a proteinei C-reactive și a proteinei amiloidului A seric în angina instabilă severă. N Engl J Med 1994;331: 417-424.
96. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al; Grupul de studiu FRISC: Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană. Markeri ai leziunii miocardice și ai inflamației în

relație cu mortalitatea pe termen lung în boala coronariană instabilă. N Engl J Med 2000;343:1139-1147.

97. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: proteina C-reactivă este un predictor puternic al mortalității în mod independent și în combinație cu troponina T în sindroamele coronariene acute : un substudiu TIMI 11A. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-1465.

98. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al: Academia Națională de Biochimie Clinică Ghid de practică în medicină de laborator: Caracteristicile clinice și utilizarea markerilor biochimici în sindroamele coronariene acute. Tiraj 2007;115:e356- e375.

99. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R și colab.: Valoarea prognostică independentă a proteinei C-reactive crescute în angina instabilă. Tiraj 1999;100:1958-1963.

100. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP și colab: Aplicația clinică a proteinei C reactive în spectrul sindroamelor coronariene acute. Clin Chem 2007;53:1800- 1807.

101. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA și colab: Valoarea peptidelor natriuretice în evaluarea pacienților cu posibilă insuficiență cardiacă nouă în asistența medicală primară. Lancet 1997;350: 1347-1351.

102. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG și colab.: Tratamentul insuficienței cardiace ghidat de concentrațiile plasmatice ale peptidei natriuretice ale creierului aminoterminal (N-BNP). Lancet 2000;355:1126-1130.

103. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al: Peptida natriuretică a creierului plasmatic ca indicator al funcției sistolice a ventriculului stâng și al supraviețuirii pe termen lung după infarctul miocardic acut. Comparație cu peptida natriuretică atrială plasmatică și peptida natriuretică proatrial N-terminală. Tiraj 1996;93:1963-1969.

104. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2001;345: 1014-1021.

105. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Elevation of B-type natriuretic peptide in the setting of myocardial ischemia. Prezentat la cea de-a 73-a sesiune științifică a Asociației Americane a Inimii, Anaheim, California, 11-14 noiembrie 2001.

106. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG și colab.: Studiu privind inhibarea orală a glicoproteinei IIb/IIIa cu orbofiban la pacienții cu sindroame coronariene instabile (OPUS-TIMI 16). Circulație 2000;102:149-156.

107. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA și colab.: Abordare multimarker a stratificării riscului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: evaluarea simultană a troponinei I, proteinei C reactive și peptidei natriuretice de tip B. Tiraj 2002;105: 1760-1763.

108. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al: Nivelurile serice de mieloperoxidază prezic riscul la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2003;108:1440-1445.

109. Rudolph V, Steven D, Gehling UM și colab: Leziunea plăcii coronare declanșează activarea neutrofilelor la pacienții cu boală coronariană. Free Radic Biol Med 2007;42: 460-465.

110. Wollert KC, Kempf T, Peter T și colab: Valoarea prognostică a factorului de diferențiere de creștere-15 la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare. Tiraj 2007;115:962-971.

111. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al: factor de diferențiere de creștere 15 pentru stratificarea riscului și selecția unei strategii de tratament invazive în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST. Tiraj 2007;116:1540-1548.

112. Morrow DA, de Lemos JA: Criterii de referință pentru evaluarea noilor biomarkeri cardiovasculari 193 . Tiraj 2007;115:949-952.

113. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B și colab.: Beneficiul abciximabului la pacienții cu angină instabilă refractară în raport cu nivelurile serice de troponina T. N Engl J Med 1999;340:1623-1629.

114. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, et al; Investigatorii studiului PRISM: Concentrațiile de troponine pentru stratificarea pacienților cu sindroame coronariene acute în raport cu eficacitatea terapeutică a tirofibanului. Lancet 1999;354:1757-1762.

115. Januzzi JL, Chae CU, Sabatine MS, Jang IK: Creșterea troponinei I serice prezice beneficiul tirofibanului. J Thromb Thrombolysis 2001;11:211-215.

116. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, și colab.: Beneficiul inhibării glicoproteinei IIb/IIIa la pacienții cu sindroame coronariene acute și status pozitiv la troponină T: substudiul Paragon-B troponin T. Tiraj 2001;103:2891-2896.

117. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ și colab.: Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute I supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel : Studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295:1531-1538.

118. Lindahl B, Venge P, Wallentin L; Grupul de studiu Fragmin în boala coronariană instabilă (FRISC): Troponina T identifică pacienții cu boală coronariană instabilă care beneficiază de protecție antitrombotică pe termen lung. J Am Coll Cardiol 18 1997;29:43-48.

119. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M și colab.: Troponina cardiacă I pentru stratificarea rezultatelor timpurii și eficacitatea enoxaparinei în angina instabilă: un substudiu TIMI-11B . J Am Coll Cardiol 2000;36:1812-1817.

120. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH și colab.: Managementul invaziv timpuriu versus managementul selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2005;353:1095-1104.

121. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA și colab: Strategii invazive de rutină vs selective la pacienții cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate. JAMA 2005;293:2908-2917.

122. Antman EM: Măsurătorile troponinei în boala cardiacă ischemică: Mai mult decât o imagine alb-negru. J Am Coll Cardiol 2001;38:987-990.

123. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B și colab: Mecanisme din spatele valorii prognostice a troponinei T în boala coronariană instabilă: un substudiu FRISC II. J Am Coll Cardiol 2001;38:979-986.

124. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST . Circulation 2001;104:2767-2771.

125. Sabatine MS, Braunwald E: Diabetul va salva blocanții trombocitelor? Circulation 2001;104:2759-2761.

126. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM și colab.: O abordare clinică integrată pentru a prezice beneficiul tirofibanului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST. Aplicarea Scorului de risc TIMI pentru UA-NSTEMI în PRISM-PLUS. Eur Heart J 2002;23:223-229.

127. Morrow DA, Sabatine MS, Antman EM, et al: Utilitatea tirofibanului în rândul pacienților tratați fără intervenție coronariană percutanată (pacienți cu risc ridicat TIMI în PRISM-PLUS). Am J Cardiol 2004;94:774-776.

128. Yan AT, Yan RT, Tan M și colab: Revascularizarea în spital și rezultatul de un an al pacienților cu sindrom coronarian acut stratificat după scorul de risc GRACE. Am J Cardiol 2005;96:913-916.

SECTION IV

Managementul sindroamelor coronariene acute

CAPITOLUL 19

Treatment Principles and Emerging Therapies in Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation

Pierre Theroux

Ateroscleroza este o boală multifactorială care se prezintă cu diverse tipuri de fenotip clinic. De exemplu, manifestările variază de la un pacient în vârstă, cu puține sau deloc simptome și boală cu trei vase, până la un individ asimptomatic la mijlocul lui patruzeci de ani care decedează brusc din cauza unei leziuni coronariene obstructive izolate.

Nu este surprinzător că au fost dezvoltate un număr de instrumente diferite de diagnostic și estimare a riscului și modalități de tratament adaptate diferitelor stadii ale bolii și stratificării riscului.

Acest capitol discută câteva concepte, instrumente de diagnostic și terapii care apar acum și care ar putea deveni parte din practica de mâine. Scopul pe termen lung în tratamentul bolii coronariene (CAD) eradicarea aspectelor sale maligne ale morții și dizabilității, care sunt în primul rând consecințe ale sindroamelor coronariene acute.

AJUSTAREA STILULUI DE VIAȚĂ PENTRU PREVENIREA SINDROMALOR CORONARIANE ACUTE

Ateroscleroza este acum văzută ca o boală care poate fi prevenită în mare măsură, deoarece schimbările dinamice sunt observate din ce în ce mai mult în epidemiologia sa, manifestările clinice și prognosticul în rândul indivizilor și societăților. Astfel, prevalența bolilor cardiovasculare a devenit epidemică în ultimul secol, atingând apogeul între 1964 și 1965, apoi a scăzut constant cu până la 50% până în prezent, în ciuda unei creșteri de cinci ori a ponderii populației în vârstă de peste 65 de ani. Modelul statistic IMPACT aplicat datelor epidemiologice obținute între 1980 și 2000 ar putea atribui 47% din această reducere modalităților de tratament, inclusiv terapiilor secundare preventive după infarct miocardic sau revascularizare (11%); tratamente inițiale pentru infarctul miocardic acut sau angina instabilă (10%); tratamente pentru insuficienta cardiaca (9%); revascularizare pentru angina pectorală cronică (5%); și alte terapii (12%). Alte 44% ar putea fi atribuite modificărilor factorilor de risc, inclusiv reduceri ale colesterolului total (24%), tensiunii arteriale sistolice (20%), prevalenței fumatului (12%) și inactivitatea fizică (5%).[1] Câștigul observat în aceste 2 decenii a fost parțial compensat, însă, de o creștere a indicelui de masă corporală și a prevalenței diabetului zaharat care a reprezentat o rată crescută a mortalității de 8%, respectiv 10%. Aceste noi fațete ale factorilor de risc sunt legate de componentele așa-numitului sindrom metabolic - (vezi capitolul 1) și continuă să se extindă pe măsură ce prevalența obezității și a factorilor de risc asociați, inclusiv hipertensiunea arterială, dislipidemia și diabetul, continuă să crească la adulți și copiii din țările industrializate și în curs de dezvoltare, în special în mediul urban.[2] Organizația Mondială a Sănătății a raportat că în 2005, aproximativ 1,6 miliarde de adulți (mai mare de 15 ani) și 20 de milioane de copii (cu vârsta de 5 ani sau mai mici) erau supraponderali, iar 400 de milioane de adulți erau definitiv obezi. Proiecțiile pentru 2015

CASETA 19-1 Factori de risc pentru cancer

- În vârstă
- Tutun
- Lumina soarelui
- Radiații ionizante
- Anumite substanțe chimice și alte substanțe
- Unii viruși și bacterii
- Anumiți hormoni
- Istoric familial de cancer
- Alcool
- Alimentație proastă, lipsă de activitate fizică sau supraponderalitate

Mulți dintre acești factori de risc sunt aceiași cu cei pentru bolile cardiovasculare, oferind o oportunitate de a avea un impact concomitent asupra celor doi ucigași principali din societatea noastră.** ***(Adaptat de la National Cancer Institute, US National Institutes of Health: Cancer Causes and Risk Factors, 2010. Disponibil la http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention- genetics-causes/causes .)

sunt 2,3 miliarde de adulți supraponderali și 700 de milioane de obezi. Aceste cifre pot semnala o creștere reînnoită a incidenței bolii coronariene.

Prevenția primară este o problemă atât pentru societate, cât și pentru indivizi; este în primul rând o întrebare de stil de viață. În sarcina lor de a îngriji pacienții ca specialiști în sănătate, medicii sunt deosebit de bine poziționați pentru a promova prevenirea în comunitate . Importanța unor astfel de intervenții este întărită de prevalența ridicată a CAD, care încă se află pe primul loc ca cauză a mortalității, de eficacitatea bine documentată a intervențiilor disponibile în prezent și de dinamica - sclerozei aterosclerozei, a cărei prevalență se poate schimba rapid și plăcile progresează și regresează rapid la un individ. O abordare optimistă, mai degrabă decât o abordare defetistă, este o stimulare mai bună pentru pacienți. Ca bonus, este bine de știut că intervențiile în stilul de viață afectează favorabil ratele cancerului, a doua cauză de deces după bolile cardiovasculare. În prezent, este bine documentat faptul că cancerul și ateroscleroza au factori de risc foarte similari (Caseta 19-1).

Suprapunerea între prevenirea primară și secundară

Principiile de bază în prevenirea și tratamentul bolii coronariene sunt primele pentru a detecta boala; în al doilea rând, apreciați gradul individual de risc; și în al treilea rând, aplicați un tratament adaptat la risc. Riscul este cel mai bine apreciat prin evaluarea prezenței factorilor de risc tradiționali și noi, ajutați de markeri surogat corespunzători. Două indicii importante sunt disponibile la primul contact cu un pacient. Una este orice dovadă de ateroscleroză într-o regiune vasculară la istoricul medical sau la examenul clinic, de exemplu, prezența unui suflu carotidian sau a pulsului alterat la membrele inferioare; celălalt este simpla prezență a unei boli simptomatice, care în sine poartă un prognostic mai rău decât boala asimptomatică. Indicele de presiune gleznă-brahială măsurat (ABPI) este raportul dintre tensiunea arterială din picioarele inferioare și tensiunea arterială din brațe, care are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 98% pentru detectarea stenozei semnificative hemodinamic în arterele majore ale picioarelor.

Scoruri de risc

Bazat pe o jumătate de secol de cercetări epidemiologice, scorul Fram ingham a servit drept referință în diferitele recomandări ghid și a fost esențial pentru validarea valorii diferitelor intervenții. Acest registru a fost inițiat în 1948, când a recrutat 5209 bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 62 de ani fără boli cardiovasculare (BCV) în orașul Framingham, Massachusetts. Ulterior au fost adăugate cinci cohorte , prima fiind cohorta de descendenți în 1971. [3] Punctele forte ale scorului au fost bine delimitate, precum și punctele slabe ale acestuia, care sunt legate în principal de populația regională relativ omogenă care a fost înscrisă și de subreprezentarea subgrupurilor importante, cum ar fi nealbii, diabeticii și pacienții cu insuficiență renală. Multe alte sisteme au fost dezvoltate după modelul Framingham pentru a prezice bolile cardiovasculare și bolile coronariene. Sistemele majore au fost diagrama de predicție a riscului bolilor cardiovasculare a Joint British Societies , [4] calculatorul Cardio Risk Manager (CRM), [5] scorul de risc PROCAM (folosind nivelurile de trigliceride și prezența diabetului zaharat și a unui istoric familial de infarct miocardic prematur în plus față de criteriile Framingham), [6] motorul de risc UKPDS, analizând mai precis pacienții diabetici, [7] sistemul HeartScore (Evaluarea Sistemică a Riscului Coronarian) al Societății Europene de Cardiologie, [8] și studiul QRISK. HeartScore include 12 studii de cohortă europene, 250.000 de pacienți, 3 milioane de ani-persoană de observație și 7000 de evenimente cardiovasculare fatale înregistrate; Scopul său a fost de a defini din datele despre stilul de viață și factorii de risc, țintele terapeutice pentru prevenirea BCV concentrându-se în principal pe predicția mortalității. Primul studiu QRISK (QRISK1) a fost cel mai mare studiu de predicție a riscului; a fost generat prin extragerea retrospectivă a datelor despre factorii de risc tradiționali și indicatorii de privare socială, istoric familial, tratament antihipertensiv și evenimente cardiovasculare ulterioare la aproape 2 milioane de persoane din baza de date QRESEARCH de asistență primară, acoperind aproximativ 7% din populația Regatului Unit. [9]

Markere ca ajutoare pentru diagnosticare

A devenit popular să se valideze noi markeri potențial utili în prevenția primară prin determinarea modului în care aceștia pot accentua stratificarea riscului pe baza scorului Framingham. Scorul de calciu al arterei coronare a fost găsit util pentru a prezice riscul la indivizii cu un scor Framingham asociat cu o rată a evenimentelor pe 10 ani mai mare de 10% (*P* < 0,001), dar nu la cei cu un risc mai mic de 10%. [10] Rețineți că scorul de calciu nu ar trebui să influențeze managementul pacienților care se prezintă la urgență cu dureri toracice. Într-un subgrup de 175 de pacienți care au participat la studiul Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), care au suferit angiografie coronariană, în principal din cauza durerii toracice, 7 pacienți (4%) au avut obstrucție coronariană semnificativă, în ciuda faptului că aveau un scor de calciu în artera coronară (CAC) de 0 la momentul inițial. Scorul CAC poate rata plăcile moi, care joacă un rol important în sindromul coronarian acut (SCA); valoarea sa predictivă negativă scăzută nu oferă suficientă asigurare și obligă utilizarea altor metode de diagnostic pentru detectarea ischemiei la pacienții simptomatici. [14] Utilitatea scorului a fost documentată și în diferite grupuri etnice. [11] S-a descoperit cu scorul Reynolds că adăugarea de niveluri serice de proteină C reactivă cu sensibilitate ridicată și prezența sau absența unui istoric familial de BCV înainte de vârsta de 60 de ani ar putea îmbunătăți valoarea prognostică a scorului Framingham la bărbații și femeile sănătoase dintr-o categorie cu risc scăzut până la moderat. [12] Într-un studiu, măsura dilatației mediate de fluxul arterei brahiale și prezența unei plăci carotide, dar nu raportul maxim carotidian intimă-media, a crescut semnificativ acuratețea scorului pentru a prezice evenimentele coronariene, din nou la subiecții cu un scor Framingham scăzut până la intermediar. [13]

Tomografia computerizată coronariană multislice (vezi capitolul 16) oferă noi ferestre asupra anatomiei și funcțiilor inimii, inclusiv a arterelor coronare. Într-un studiu pe 295 de pacienți (61% bărbați; vârsta medie, 54 ± 13 ani) fără CAD cunoscută, stenoze mai mari sau egale cu 50% în una sau mai multe artere coronare epicardice au fost găsite la 16%, 34% și 88% dintre indivizii clasificați la scor Framingham scăzut, intermediar și, respectiv, ridicat; plăci calcificate sau necalcificate proximale în artera descendentă anterioară stângă principală sau proximală stângă

 au fost găsite la 44%, 75% și, respectiv, 63% dintre pacienți, arătând că o proporție semnificativă de indivizi cu un scor de risc Framingham scăzut până la intermediar pot avea încă CAD obstructivă. [15] Astfel de îmbunătățiri ale valorii discriminatorii a scorului Framingham prin diverse abordări pot să nu fie surprinzătoare, în special în categoria cu risc intermediar. Testele care s-au dovedit a ascuți capacitatea de diagnosticare a scorului Framingham includ testele de efort (vezi capitolul 13), markerii sanguini ai hemostazei (de exemplu, fibrinogenul , D-dimerul, activitatea inhibitorului activator al plasminogenului-1 [PAI-1] , factorul VIIc) și ai inflamației (de exemplu, interleukina 6, proteina CRP-activă și reactivă). (de exemplu, P-selectină, factorul von Willebrand) și markeri ai funcției metabolice și renale, inclusiv albuminurie. [16,17]

Ghidurile Societății Canade de Cardiovasculare din 2009 pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiei și prevenirea bolilor cardiovasculare la adulți sugerează utilizarea CRP de înaltă sensibilitate la bărbații peste 50 de ani și la femeile peste 19-60 de ani, care prezintă un risc intermediar (10% până la 19%) după scorul Framingham și care nu se califică pentru tratamentul cu statine cu nivel scăzut de lipoproteine (LDL) 3,5 mmol/L. [18]

IDENTIFICAREA LEZIUNILOR CU RISC MARE

O provocare majoră în cardiologia modernă este recunoașterea leziunilor cu risc ridicat – așa-numitele plăci vulnerabile – înainte ca acestea să provoace sindromul coronarian acut. Aceste leziuni vinovate au fost bine caracterizate în studii patologice și comparate cu plăci stabile (vezi capitolul 6); recunoașterea lor in vivo ar permite cercetări inovatoare pentru a identifica intervenții pentru a preveni progresia la un SCA și leziunile miocardice ireversibile. Numeroase abordări inovatoare sunt acum investigate în acest scop (a se vedea capitolul 17).

Histologie virtuală-Ecografia intravasculară

Imagistica cu ultrasunete intravasculare la scară de gri (IVUS) permite imagistica vasului din interiorul lumenului și oferă informații despre locul, zona, volumul și remodelarea plăcii (vezi capitolul 14). Unele dintre limitările IVUS pot fi depășite prin utilizarea analizei spectrale a retrodifuziei cu ultrasunete cu radiofrecvență. Această tehnologie, numită histologie virtuală-IVUS (VH-IVUS) permite identificarea componentelor fibroase, fibrograse, calciului dens și miezului necrotic ale plăcii (vezi capitolul 17). [19] Plăcile din SCA prezintă un miez mare necrotic și lipidic și fibroaterom cu capac subțire și o componentă fibrotică mai mică decât în angina pectorală stabilă. [20] Într-un studiu, astfel de plăci predispuse la rupere au fost asociate cu niveluri ridicate de peptidă natriuretică de tip N-terminală pro-B (NT-proBNP), [21] oferind o explicație pentru valoarea predictivă puternică pentru mortalitatea factorului natriuretic (vezi capitolul 1).

Tomografie computerizată multislice

Un studiu a comparat VH-IVUS și tomografia computerizată multislice (MSCT) la aceiași pacienți (Fig. 19-1). Cu MSCT, 32% dintre plăcile din SCA au fost necalcificate și 59% au fost amestecate, o treime dintre ele având fibroaterom cu capac subțire, comparativ cu 61% dintre plăcile calcificate în angina pectorală stabilă, cu mai puțin de 5% având capac subțire. Pe VH-IVUS, vârsta procentuală a miezului necrotic a fost mai mare și fibroateromul cu cap subțire mai răspândit în SCA decât în angina stabilă. [22]

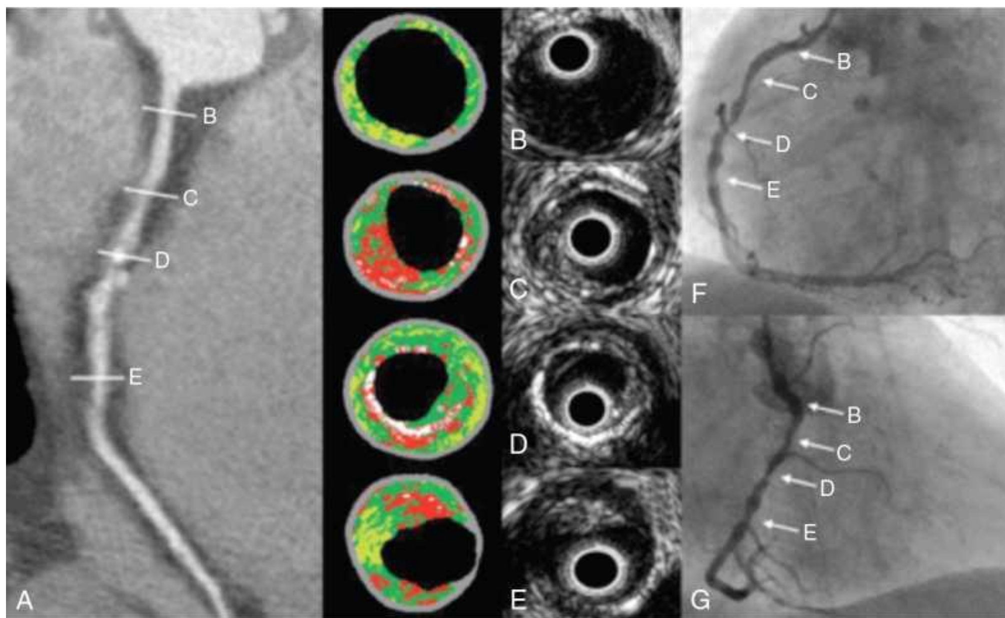


FIGURE 19-1 Coronary plaques in the culprit vessel of a patient presenting with unstable angina pectoris. **A** (left panel), Multislice computed tomography (MSCT) multiplanar reconstruction of the right coronary artery showing obstructive noncalcified and mixed plaques. **B-E** (center panel), Gray-scale intravascular ultrasound (IVUS) images and the corresponding VH (virtual histology) IVUS images. In **B,** a small amount of plaque in the proximal right coronary artery is seen, which appears normal on MSCT. A thin-cap fibroatheroma) with a large amount of necrotic core is detected in proximal and distal noncalcified plaques of the right coronary artery **(C, E)**. A corresponding cross section of a mixed plaque in the mid-right coronary artery shows plaque with calcium on VH-IVUS **(D)**. **F, G** (right panel), Multiple obstructive stenoses in the right coronary artery were confirmed on invasive coronary angiography. VH-IVUS plaque components: dark green fibrotic tissue; light green, fibrofatty tissue; red, necrotic core; white, dense calcium. *(Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al: Evaluations of plaque characteristics in acute coronary syndromes: Non-invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Eur Heart J, 2008; 19:2373-2381, with permission.)*

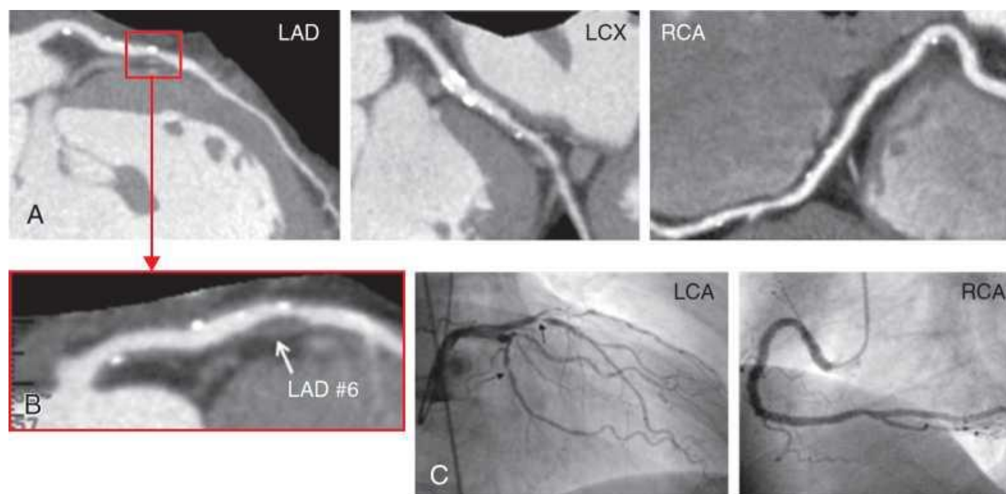


FIGURE 19-2 Identification of a lesion at risk by CT angiography. **A,** Images of left anterior descending artery (LAD), left circumflex artery (LCX), and right coronary artery (RCA) in a patient who developed an ACS 6 months later. **B,** Magnification of **A;** the arrow (LAD #6) points to a plaque with positive remodeling, low-attenuation, and spotty calcification. **C,** Invasive coronary angiography after the episode of ACS, identifying the culprit lesion as corresponding to the lesion LAD #6 seen on the CT angiography in **B.** *(From Motomaya S, Sarai M, Harigaya H, et al: Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2009;54;49-57, with permission.)*

Un alt studiu a analizat prospectiv valoarea prognostică a caracteristicilor plăcii la angiografia CT la 1059 de pacienți stabili urmăriți timp de 27 ± 10 luni. [23] Cei 45 de pacienți care au dezvoltat un eveniment ischemic acut au prezentat atât remodelare pozitivă a vaselor, cât și plăci cu atenuare scăzută (Fig. 19-2). SCA sa dezvoltat la 22,2% dintre pacienții cu cele două caracteristici și la 3,7% dintre pacienții cu o caracteristică. Doar 4 din 820 de pacienți (0,5%) fără plăci cu remodelare pozitivă și nici cu plăci cu atenuare scăzută au dezvoltat un SCA. Niciunul dintre cei 167 de pacienți cu angiograme normale nu a avut evenimente coronariene acute *(P* < 0,001). Raportul de risc (HR) pentru un SCA cu una sau două caracteristici de placă a fost 22,8 (interval de încredere [IC] 95%, 6,9 până la 75,2; *P* < 0,001).

Fosfolipaza A2 asociată lipoproteinei

Fosfolipaza A2 asociată lipoproteinei (Lp-PLA2), așa cum este - discutată în capitolul 1, este produsă de celulele inflamatorii activate, transportate în circulație legate de colesterolul LDL și pătrunde în miezul plăcii din vas, unde produce activitate inflamatorie, proapoptotică și placă enzimatică. Expresia ridicată a Lp-PLA2 se găsește în plasma umană și, de asemenea, în fibroateromul uman cu capac subțire, cu un risc ridicat de rupere. Aceste cantități evaluate în placa carotidiană a 162 de pacienți consecutivi supuși unei endarterectomie carotidiană electivă ar putea prezice moartea cardiacă și infarctul miocardic acut nonfatal în următoarele 48 de luni, cu niveluri peste mediană asociate cu o creștere de peste trei ori a riscului (HR, 3,39; 95% CI, 1,173-1,173). [24] Datele sugerează că Lp-PLA2 este un marker sistemic al inflamației plăcilor și al vulnerabilității. Această observație și altele, cum ar fi asocierea dintre infarctul miocardic și bolile inflamatorii cum ar fi artrita reumatoidă și psoriazisul oferă o justificare pentru testarea terapiilor inovatoare antiinflamatorii și de modulare imună (vezi capitolele 7 și 8).

Darapladib este un medicament nou, selectiv, reversibil și activ pe cale orală, care inhibă selectiv activitatea Lp-PLA2 în plasmă și leziuni. La doze zilnice de 40, 80 și 160 mg, darapladib a inhibat activitatea Lp-PLA2 cu aproximativ 43%, 55% și 66% la pacienții care utilizează atorvastatina. [25] Activitatea medicamentului în studiul morfologic al plăcii a fost evaluată la 330 de pacienți cu boală coronariană documentată angiografic prin compararea efectelor tratamentului a 12 luni cu darapladib 160 mg pe zi sau placebo. [26] În timp ce darapladib-ul a scăzut activitatea Lp-PLA2 în sânge cu aproape 60%, nu s-au observat efecte ale medicamentului asupra nivelurilor de colesterol LDL și CRP, deformabilitatea plăcii prin palpografie IVUS și volumul total al plăcii. Cu toate acestea, volumul miezului necrotic a crescut semnificativ cu placebo, în timp ce a rămas neschimbat cu darapladib, rezultând o diferență semnificativă de tratament de 5,2 mm ^{3} (*P* < 0,012). Din acest studiu sa concluzionat că darapladibul previne expansiunea miezului necrotic, un factor cheie al vulnerabilității plăcii. Două studii de fază 3 controlate cu placebo sunt în curs de desfășurare cu darapladib; STABILITY a finalizat înrolarea a peste 15.000 de pacienți cu boală coronariană cronică (CHD), iar SOLID-TIMI 52 înrolează pacienți cu SCA recent. [27]

Teste de troponine cardiace de înaltă sensibilitate

Apariția de noi generații de teste de troponină cardiacă extrem de sensibile influențează abordarea noastră pentru diagnosticarea precoce a infarctului miocardic (IM) și a semnificației nivelurilor mai mici ale creșterilor; markeri mai specifici și mai sensibili ai necrozei celulare necesită noi standarde. Un studiu recent a analizat un astfel de marker la 3679 de pacienți cu CAD stabil și funcție ventriculară stângă conservată înrolați anterior în studiul PEACE. [28] Limita de detecție a testului utilizat a fost de 0,001 |ig/L comparativ cu 0,01 |ig/L pentru cel mai recent test standard realizat de aceeași companie. A fost studiată incidența evenimentelor cardiovasculare în timpul unei perioade mediane de urmărire de 5,2 ani. Concentrațiile de troponină T cardiacă au fost la sau peste limita de detecție (0,001 |ig/L) la 3593 de pacienți (97,7% din populația totală) și la sau peste percentila 99 pentru subiecții aparent sănătoși (0,0133 p..g/L) la 407 pacienți (11,1%). După ajustarea pentru alți indicatori de prognostic independenți, o creștere a troponinei T încă s-a corelat puternic cu moartea cardiovasculară (creșterea HR pe unitate ajustată a logaritmului natural 2,09; IC 95%, 1,60 până la 2,74; *P* < 0,001) și cu insuficiența cardiacă (2,20; IC 95%, < *..960, p* . cu infarct miocardic. Acest risc a crescut cu niveluri mai ridicate de troponina

 T a fost evident cu mult sub limita de detectare a testelor convenționale de troponina T cardiacă și sub procentul 99 de valori într-o populație sănătoasă.

Genomica si farmacogenomica

Genomica și farmacogenomica sunt pregătite pentru extinderea aplicațiilor clinice. Tendințele actuale și domeniile de interes sunt discutate în capitolul 10, iar răspunsul slab la clopidogrel este detaliat în capitolul 21.

Asocierea demonstrată între un polimorfism al transactivatorului de clasă MC2 și susceptibilitatea de a dezvolta artrită reumatoidă, scleroză multiplă și IM este, de asemenea, de interes pentru o fiziopatologie imună comună a inflamației cronice și a bolii coronariene. [29]

Mai recent, a fost determinat un sprijin puternic pentru un rol cauzal al lipoproteinei(a)-Lp(a) în boala coronariană. [30] Studiul de asociere a fost efectuat pe 3145 de pacienți cu 19 CAD și 3352 subiecți de control cu replicare și a fost testat în trei populații independente care au implicat 4846 pacienți suplimentari cu CAD și 4594 martori. Au putut fi identificate două polimorfisme comune cu o singură nucleotidă (SNP) în gena Lp(a) care se corelează atât cu nivelurile CAD, cât și cu Lp(a) . Aceste SNP au reprezentat 36% din variația nivelurilor sanguine, una din șase persoane fiind purtătoare și pentru o creștere de 1,5 ori a riscului de CAD.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în timpul fazei acute a unui SCA sunt de a conserva mai întâi viața și apoi de a proteja miocardul ischemic pentru a menține funcția ventriculară stângă și calitatea vieții. Concomitent, un program de prevenire secundară este implementat progresiv și individualizat pentru pacienți.

Instrumentele disponibile pentru atingerea acestor obiective s-au îmbunătățit considerabil în ultimele decenii din punct de vedere farmacologic, procedural și educațional. Există acum opțiuni pentru a selecta o terapie antiplachetă și antitrombotică care este adaptată individual la riscul unui eveniment ischemic față de un eveniment hemoragic. Concomitent, procedurile intervenționale devin din ce în ce mai de succes și mai sigure.

Un număr de medicamente testate pentru a controla placa activă, cum ar fi antibioticele și medicamentele antiinflamatoare, nu au demonstrat un beneficiu (vezi capitolul 25). În mod similar, mijloacele farmacologice de prevenire a progresiei necrozei celulare nu au avut succes în absența reperfuziei. Inhibitorii ciclooxigenazei-2 și agenții antiinflamatori nesteroidieni au fost considerați relativ contraindicați, la fel ca terapia de substituție hormonală în prevenția secundară.

Terapia în fază acută

ACS este subdivizat convenabil în IM cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) și IM fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI), deoarece diferitele patofiziologii impun o orientare imediată diferită a pacientului.

Infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. STEMI este ischemia transmurală sau aproape transmurală și este consecința unei ocluzii complete a unei artere epicardice în absența fluxului sanguin colateral coronarian. Imediat ce fluxul este întrerupt, necroza apare în zona subendocardială cea mai sensibilă și progresează rapid din zona ischemiei subendocardiale în zona subepicardică, precum și lateral, fenomen care a fost denumit fenomenul frontului de undă al progresiei necrozei miocardice. [31] După câteva ore și cu o curbă exponțională, necroza va acoperi zona de risc cu excepția cazului în care apare reperfuzia pentru a întrerupe procesul; nicio altă terapie de protecție celulară nu s-a dovedit utilă la om pentru a preveni această progresie a necrozei. Reperfuzia poate fi spontană și poate limita zona de infarct comparativ cu zona de risc. De asemenea, poate fi indusă terapeutic de agenți fibrinolitici sau mecanic prin intervenții cu procedură percutanată sau proceduri chirurgicale. Cu cât se realizează mai devreme, cu atât dimensiunea finală a infarctului este mai mică, un concept bine ilustrat de proverbele „timpul este mușchi” și „mușchiul este viață”. Infarctul miocardic poate fi avortat dacă reperfuzia este realizată în decurs de 45 de minute de la ischemie severă, iar fracția de ejecție aproape normală este păstrată cu reperfuzia realizată cu succes în 45 până la 120 de minute de la ischemie. Nu de puține ori câștigul este limitat de un fenomen de nereflux care este rezultatul umflării endoteliului, compresiei de către țesut, edemului miocitelor și infiltrației cu neutrofile; acest fenomen este accelerat prin reperfuzie. [32]

Importanța momentului de reperfuzie a fost confirmată la om prin mijloace moderne cu imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care a arătat că timpul până la reperfuzie a fost principalul determinant al amplorii leziunilor miocardice reversibile și ireversibile. [33] În studiile RMN efectuate la 3 zile după intervenția coronariană percutanată primară (PCI) cu succes la 70 de pacienți, dimensiunea medie a infarctului a crescut de la 8% la 11,7%, 12,7% și 17,9%, respectiv , (P = 0,017) cu categorii superioare de la debutul simptomelor până la umflarea balonului, de la 50 minute la 90 minute la umflarea balonului, de la 50 la 90 minute la 1 909 la 90 minute. 360 de minute și mai mult de 360 de minute. Obstrucția microvasculară a devenit mai mare cu timpul, de la 0,5% la 1,5%, 3,7% și, respectiv, 6,6% (P = 0,047), în timp ce miocardul salvat a scăzut semnificativ de la 8,5% la 3,2%, 2,4% și 2,1% (P = 0,004).

Infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. Necroza din NSTEMI este localizată în zona subendocardică cea mai sensibilă la ischemie și este consecința unei rupturi sau eroziune a plăcii care a declanșat formarea unui tromb obstructiv care poate limita fluxul și/sau produce microembolizări distale de resturi de placă și material trombotic (vezi capitolul 6). Apoi sunt create zone mici de necroză miocardică, numite microinfarcte și sunt adesea precipitate de PCI. Valoarea prognostică negativă a unor astfel de infarcte mici a fost bine documentată. Diagnosticul se bazează apoi pe o creștere a nivelurilor de troponină cardiacă, deoarece markerul este foarte sensibil și specific pentru a detecta necroza celulară; creatinkinaza, fracția MB (CK-MB) a fost mai bine validată cu IM legat de intervenție și se bazează de obicei pe o creștere de trei ori peste valorile normale. O durere în piept care a durat mai mult de 20 până la 30 de minute cu modificări ST-T este, de asemenea, puternic pozitivă. Alte ajutoare de diagnosticare sunt disfuncția focală sistolice sau diastolică pe ecocardiogramă, un deficit fix de flux pe scanarea nucleară și îmbunătățirea tardivă pe RMN.

Terapie medicamentoasă și proceduri

În STEMI, restabilirea unui flux efectiv înainte este esențială pentru a preveni moartea și a minimiza amploarea leziunilor miocardice ireversibile. Prin urmare, PCI primară este tratamentul preferat ori de câte ori poate fi efectuat în intervalul de timp recomandat, deoarece restabilește mai rapid și mai reproductibil fluxul sanguin complet. Reperfuzia în timpul acelei ore de aur care urmează apariției durerii poate avorta infarctul. În NSTEMI, prioritatea tratamentului este prevenirea microembolizării recurente și a microinfarctelor și/sau a unei ocluzii coronariene complete abrupte care duce la STEMI.

PCI atât în STEMI cât și în NSTEMI ajută la reducerea trombogenității plăcii și la prevenirea reocluziei coronariene și extinderea infarctului prin ruperea plăcii trombogene și a trombului și prin deschiderea lumenului reducând astfel rata mare de forfecare care provoacă agregarea trombocitelor.

Terapia anticoagulantă și antiplachetă duală sau triplă este necesară în mod acut, iar terapia duală antiplachetă este prescrisă în lunile următoare pentru a preveni retromboza și tromboza acută sau subacută a stentului dacă a fost implantat un stent. Un potențial câștig suplimentar pe termen lung prin adăugarea de activ pe cale orală

factorul Xa și inhibitorii de trombină sunt acum investigați în numeroase studii de fază 3. Inhibitorii receptorului trombinei trombocitelor PAR-1 sunt, de asemenea, investigați.

Diferitele opțiuni disponibile în prezent în selecția medicamentelor antiplachetare și anticoagulante pentru un raport optim risc/beneficiu sunt discutate în capitolele 20 și 21, respectiv ; modalitățile specifice pentru majoritatea pacienților trimiși pentru ICP sunt prezentate în capitolul 28.

Momentul intervențiilor. Cel mai bun moment pentru efectuarea procedurilor intervenționale a fost nedeterminat până de curând. Studiile inițiale randomizate și studiile observaționale care au comparat intervenția precoce cu cea întârziată, în general, au raportat un risc de deces sau infarct miocardic cu intervenții timpurii. Niciun astfel de pericol nu a fost demonstrat în studiile și studiile moderne, probabil din cauza procedurilor mai bune și a stentului. Studiul Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome (TIMACS) a randomizat 3031 de pacienți cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST la intervenție precoce de rutină cu angiografie coronariană în decurs de 24 de ore după randomizare sau intervenție întârziată cu angiografie coronariană la 36 de ore sau mai mult după randomizare. [34] Rezultatul primar al decesului, IM sau ischemiei refractare la 6 luni a apărut la 9,6% dintre pacienții din grupul de intervenție precoce, comparativ cu 11,3% din grupul de intervenție întârziată (HR, 0,85; 95% CI, 0,68 până la 1,06; *P* = 0,15). O analiză prespecificată a arătat că intervenția timpurie a îmbunătățit rezultatul primar la o treime dintre pacienții care prezentau cel mai mare risc, evaluat prin scorul GRACE, dar nu și la cele două treimi dintre pacienții cu risc scăzut până la mediu.

Studiul Angioplastie pentru a reduce creșterea troponinei în sindroamele coronariene acute randomizat pentru o intervenție imediată sau întârziată (ABOARD) a randomizat 352 de pacienți cu o supradenivelare a segmentului ST și un scor TIMI mai mare de 3 până la imediat (1,2 ore de la randomizare până la inserarea tecii) sau cu cateterizare (a doua zi, 5 ore, cateterizare). ICP a fost efectuată cu terapie triplă antiplachetă cu acces radial la 84% dintre pacienți și stent cu eliberare de medicament la 52%. [35] Punctul final primar constând din nivelurile de vârf de troponine în timpul spitalizării nu a diferit între cele două strategii. Rezultatul secundar, un compus de deces, IM sau revascularizare urgentă la o lună de urmărire, a fost observat la 13,7% din grupul alocat intervenției imediate și la 10,2% din grupul alocat intervenției întârziate (*P* = 0,31). Celelalte puncte finale, precum și sângerarea majoră, nu au fost diferite între cele două strategii.

Astfel, cele mai bune date disponibile sugerează că intervențiile percutanate pot fi amânate în siguranță la 24 până la 48 de ore după internare și că pacienții cu risc foarte mare beneficiază de o procedură accelerată fără risc crescut.

Terapia cu statine. Dincolo de beneficiile lor pe termen lung, statinele au apărut ca medicamente potențial utile pe termen scurt în SCA și în procedurile intervenționale. Mecanismele exacte sunt neclare, dar probabil se referă la efectele lor pleiotropice favorabile asupra inflamației, trombozei și stresului oxidativ. Studiul de referință PROVE-IT a randomizat 4162 de pacienți SCA naivi cu statine, cu niveluri de colesterol total mai mici sau egale cu 240 mg/dL (6,21 mmol/L) sau utilizatori de statine cu colesterol mai mic sau egal cu 200 mg/dL (5,18 mmol/L) la pravastatina, 8 sau 40 mg de pravastatina. 10 zile de internare în spital. Rata obiectivului primar (mortalitate pentru toate cauzele, IM, angină instabilă care necesită spitalizare , ICP sau bypass coronarian [CABG] sau accident vascular cerebral) pe parcursul unei perioade de urmărire medie de 24 de luni a fost redusă cu 16% cu atorvastatina (22,4%) față de 26,3. Dintre subgrupul de 2868 de pacienți care au suferit PCI chiar înainte de înscriere, punctul final compozit a fost redus cu 22% (6,5% până la 21,5%, *P* = 0,002). [36] Pe baza acestor rezultate, numeroase studii observaționale și câteva studii randomizate au studiat beneficiul potențial al administrării inițiale a terapiei cu statine, înainte de CABG, PCI și chirurgie vasculară noncoronariană. Într-una metaanaliză a 18 studii (2 studii randomizate, 15 studii de cohortă și 1 caz-control; CABG în 4 studii, chirurgie vasculară noncardică în 12 studii și diverse alte intervenții în 2 studii), statina a redus decesul perioperator sau SCA (odds ratio [OR] reduceri 0,0,7% la IC26; 0,99) în studiile randomizate; și OR 0,70; (IC, 0,57 până la 0,87) în studiile de cohortă. [37] O altă meta-analiză care a inclus 19 studii (3 studii randomizate, 16 studii observaționale) și 31.725 de pacienți, toți supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, utilizarea statinei preoperatorii la 17.201 pacienți a fost asociată cu o reducere cu 43% a cotelor de mortalitate de toate cauzele la 1 lună (2,2% vs. *P< 3,2%* ; Ratele fibrilației atriale și ale accidentului vascular cerebral au fost influențate favorabil, dar nu și cele ale IM sau insuficienței renale. [38]

Beneficiul presupus al statinei a fost investigat în cel puțin opt studii randomizate recente care au înrolat 200 până la 800 de pacienți cu angină pectorală stabilă sau instabilă și au analizat punctele finale ale IM definite de creșteri ale biomarkerilor și evenimente cardiace majore (MACE). Majoritatea studiilor au raportat reduceri în intervalul de la 21% până la 72% a numărului de pacienți care dezvoltă IM; reducerile MACE au fost mai puțin reproductibile și determinate în principal de efectele asupra IM. Beneficiile au fost mai izbitoare la pacienții cu SCA.

Un studiu pe 200 de pacienți cu angină stabilă supuși ICP electivă nu a arătat niciun beneficiu asupra IM perioperator după administrarea de 2 zile de 80 mg/zi de atorvastatină înainte de procedură, comparativ cu cateterizarea imediată. [39] O reîncărcare cu atorvastatină cu 80 mg la 12 ore și 40 mg înainte de intervenția la 383 de pacienți cu angină pectorală stabilă (53%) sau NSTEMI (47%) sub tratament cu statine cronice în studiul ARMYDA-RECAPTURE a redus punctele finale ale ratelor de 30 de zile ale decesului cardiac, IM sau neplanificate la pacienții cu revascularizare neplanificată (33% cu placebore). vs.14,8%, *P* = .015), dar nu la pacienții stabili (4% și 4,9%); au existat interacțiuni semnificative pentru o interacțiune semnificativă între sindromul clinic și impactul reîncărcării cu atorvastatina. [40] Pe de altă parte, studiul NAPLES II a arătat un beneficiu al unei doze unice de atorvastatină, 80 mg, administrată cu o zi înainte de ICP electivă la 668 de pacienți naivi cu statine, precum și o reducere a IM periprocedura (9,5% față de 15,8% pentru controale (*P* = 0,014 mg [PCI] administrat410 mg înainte de administrarea de Rosuvas). 445 de pacienți consecutivi cu SCA a fost asociat cu o reducere semnificativă a numărului de leziuni miocardice periprocedurale (11,4% vs. 5,8%; *P* = 0,0 3 5) · Un studiu randomizat chinez pe 228 de pacienți cu SCA a arătat o perfuzie semnificativ mai bună a sângelui miocardic, mai puțină leziune ischemică a miocardului și niveluri mai scăzute de hs-CRP, P-selectină și molecule de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) cu simvastatină, 80 mg timp de 7 zile înainte de procedură, în comparație cu simvastatină înainte de procedură20. [43]

Alte ținte terapeutice. Medicamentele anti-ischemice abordează în mod clasic corectarea sau prevenirea ischemiei miocardice prin promovarea eliberării de oxigen cu vasodilatatoare, cum ar fi nitrații și antagoniștii de calciu și/sau reducerea nevoilor miocardice de oxigen cu beta-blocante (vezi capitolul 23). Sunt acum disponibile medicamente și dispozitive inovatoare care investighează noi ținte terapeutice, precum și terapia celulară (vezi capitolele 27 până la 30), crescând opțiunile noastre terapeutice.

REFERINȚE

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boală coronariană, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-2398.
2. Organizația Mondială a Sănătății: Obesity and overweight, 2006. Disponibil la http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html.
3. Framingham Heart Study: Risk Score Profiles, 2010. Disponibil la http://www.framinghamheartstudy.org/risk/index.html.
4. Joint British Hypertension Society: Proposed Joint British Societies Cardiovascular Disease New Risk Assessment Charts, 2009. Disponibil la http://www.bhsoc.org/Cardiovascular_Risk_Charts_and_Calculators.stm.
5. Hingorani AD, Vallance P: Un program simplu de calculator pentru ghidarea managementului factorilor de risc cardiovascular și prescrierea. BMJ 1999;318:101-105.
6. Assmann Foundation for Prevention: PROCAM Risk Scores, 2010. Disponibil la http://www.assmann-stiftung.de/en/procam/procam-risk-scores .

7. Diabetes Trials Unit: UKPDS Risk Engine, 2001. Disponibil la http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/download.php .
8. Societatea Europeană de Cardiologie: HeartScore, 2010. Disponibil la http://www.heartscore . org/Pages/welcome.aspx.
9. QRESEARCH: Qrisk CVD Calculator, 2007. Disponibil la http://www.emis-online.com/images/QRisk-single.jpg .
10. Greenland P, LaBree L, Azen SP și colab: Scorul de calciu al arterei coronare combinat cu scorul Framingham pentru predicția riscului la indivizii asimptomatici. JAMA 2004;291: 210-215.
11. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al: Calciul coronarian ca predictor al evenimentelor coronariene în patru grupuri rasiale sau etnice. N Engl J Med 2008;358:1336-1345.
12. Scorul de risc Reynolds, 2010. Disponibil la http://www.reynoldsriskscore.org .
13. Lau KK, Chan YH, Yiu KH, et al: Valoarea predictivă incrementală a evaluărilor vasculare combinată cu scorul de risc Framingham pentru predicția evenimentelor coronariene la subiecții cu risc mediu scăzut. Postgrad Med J 2008;84:153-157.
14. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL și colab.: Relația dintre scorul inițial de calciu coronarian și demonstrarea stenozelor arterei coronare în timpul urmăririi. Studiul multietnic MESA al aterosclerozei. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:1175-1183.
15. Nair D, Carrigan TP, Curtin RJ și colab.: Asociația aterosclerozei coronariene detectată prin tomografie computerizată multislice și evaluarea tradițională a factorilor de risc. Am J Cardiol 2008;102:316-320.
16. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al; Prevenirea bolii renale și vasculare terminale (PREVEND) Grup de studiu: Excreția urinară de albumină prezice mortalitatea cardiovasculară și noncardiovasculară în populația generală. Tiraj 2002;106: 1777-1782.
17. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al: Microalbuminuria și mortalitatea de toate cauzele la 2.089 de indivizi aparent sănătoși: un studiu de urmărire de 4,4 ani. Studiul de sănătate Nord-Tron-delag (HUNT), Norvegia. Am J Kidney Dis 2003;42:466-473.
18. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al: 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnostic and treatment of dyslipidemia and preventing of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations. Can J Cardiol 2009;25: 567-579.
19. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al: Coronary plate classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Tiraj 2002;106:2200-2206.
20. Hong MK, Mintz GS, Lee CW și colab: Comparația histologiei virtuale cu ultrasunetele intravasculare ale leziunilor coronariene vinovate în sindromul coronarian acut și leziunile coronariene țintă în angina pectorală stabilă. Am J Cardiol 2007;100:953-959.
21. Hong YJ, Youngkeun A, Doo Sun S și colab.: Relația dintre peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B și componentele plăcii coronare la pacienții cu sindrom coronarian acut: Analiza cu ultrasunete intravasculară-histologie virtuală. Coron Artery Dis 2009;20:518-524.
22. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al: Evaluarea caracteristicilor plăcii în sindroamele coronariene acute: evaluarea non-invazivă cu tomografie computerizată multi-slice și evaluare invazivă cu analiza datelor de radiofrecvență cu ultrasunete intravasculare. Eur Heart J 2008;19:2373-2381.
23. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H și colab.: Caracteristicile angiografiei tomografice computerizate ale plăcilor de ateroscleroză care duc ulterior la sindromul coronarian acut. J Am Coll Cardiol 2009;54;49-57.
24. Herrmann J, Mannheim D, Wohlert C și colab: Exprimarea fosfolipazei A2 asociată lipoproteinei în plăcile arterei carotide prezice rezultatul cardiac pe termen lung. Eur Heart J 2009;30:2930-2938.
25. Mohler ER 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, et al: Efectul darapladibului asupra activității fosfolipazei A2 asociate lipoproteinelor plasmatice și biomarkerilor cardiovasculari la pacienții cu boală coronariană stabilă sau echivalent cu risc de boală coronariană: rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 2008;51:1632-1641.
26. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P și colab.: Efectele darapladibului inhibitorului fosfolipazei A(2) asociate direct cu lipoproteinei asupra plăcii coronariene aterosclerotice umane. Tiraj 2008;118:1172-1182.
27. Stabilizarea plăcii aterosclerotice prin inițierea studiului de terapie cu Darapladib (STABILITATE). Disponibil la http://clinicaltrials.gov/NCT00799903 .
28. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al; Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE) Anchetatorii studiului: un test cardiac sensibil al troponin T în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 2009;361:2538-2547.
29. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L și colab.: MHC2TA este asociat cu expresia diferențială a moleculei MHC și susceptibilitatea la artrită reumatoidă, scleroză multiplă și infarct miocardic. Nat Genet 2005;37:486-494.
30. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC și colab: Variante genetice asociate cu nivelul de lipoproteine Lp(a) și boala coronariană. N Engl J Med 2009;361:2518-2528.
31. Reimer KA, Jennings RB: „Fenomenul frontului de undă" al morții celulelor ischemice miocardice. II. Progresia transmurală a necrozei în cadrul dimensiunii patului ischemic (miocard cu risc) și fluxului colateral. Lab Invest 1979;4:633-644.
32. Kloner RA, Ganote CE, Jennings JB: „Fenomenul fără reflux" după ocluzia temporară la câine. J Clin Invest 1974;54:1496-1508.
33. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I și colab.: Impactul întârzierii angioplastiei coronare primare asupra salvarii miocardice, mărimea infarctului și leziunile microvasculare la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: Perspectivă din rezonanța magnetică cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 2009;54:2145-2153.
34. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al: Investigatorii TIMACS: intervenția invazivă timpurie versus întârziată în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2009;360: 2165-2175.
35. Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, et al; Anchetatori ABOARD: Intervenție imediată versus întârziată pentru sindroamele coronariene acute: un studiu clinic randomizat. JAMA 2009;302:947-954.
36. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, et al: Grupul de studiu TIMI: Efectul terapiei intensive cu statine asupra rezultatelor clinice în rândul pacienților supuși intervenției coronariene percutanate - pentru sindromul coronarian acut. PCI-PROVA IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis In Myocardial Infarc tion). J Am Coll Cardiol 2009;54:2290-2295.
37. Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J și colab.: Puterea dovezilor pentru utilizarea perioperatorie a statinelor pentru a reduce riscul cardiovascular: Revizuirea sistematică a studiilor controlate. BMJ 2006;333:1149.
38. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL și colab: Impactul terapiei preoperatorii cu statine asupra rezultatelor adverse postoperatorii la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace: O meta-analiza a peste 30.000 de pacienți. Eur Heart J 2008;12:1548-1559.
39. Veselka J, Zemânek D, Hâjek P și colab.: Efectul pretratamentului cu atorvastatină de două zile asupra incidenței infarctului miocardic periprocedural după intervenția coronariană percutanată electivă: studiu unic, prospectiv și randomizat. Am J Cardiol 2009;104:630-633.
40. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V și colab.: Eficacitatea reîncărcării atorvastatinului la pacienții cu terapie cronică cu statine supuși intervenției coronariene percutanate: Rezultatele studiului randomizat ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty). J Am Coll Cardiol 2009;54:558-565.
41. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al: Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial: Impact of a single high loading dose of atorvastatin on peri- procedural myocardial infarct. J Am Coll Cardiol 2009;54:2157-2163.
42. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al: Efectul benefic al dozei de încărcare mare de rosuvastatină înainte de intervenția coronariană percutanată la pacienții cu sindrom coronarian acut. Int J Cardiol 2009;137:246-251.
43. Jia XW, Fu XH, Zhang J, et al: Scăderea intensivă a colesterolului cu statine îmbunătățește rezultatele intervenției coronariene percutanate la pacienții cu sindrom coronarian acut . Chin Medical Journal, 2009;122:659-664.

CHAPTER 20

Antiplatelet Therapy

Richard C. Becker, Jens Lohrmann, and Paul Gurbel

Managementul pacienților cu sindrom coronarian acut (SCA), fie în stadiile inițiale sau ulterioare ale bolii, are rădăcini ferm în trei constructe patobiologice fundamentale - ateroscleroza, tromboza și repararea vasculară. Acest capitol rezumă cunoștințele actuale despre trombocite și rolul lor esențial în SCA, cu un accent deosebit pe fenotipurile clinice, evoluția farmacoterapiei țintite și strategiile de management pentru optimizarea îngrijirii pacientului.

FUNDAMENTAL BIOLOGIA PLACHETARĂ

Hemostaza și tromboza patologică, atât evenimentele mediate de trombocite, cât și de factori tisulari, cu potențial de susținere a vieții și, respectiv, de amenințare cu viața, în funcție de locul de apariție, condițiile coexistente și prezența sau absența căilor de reglare complet funcționale, sunt familiare celor mai mulți clinicieni. În schimb, biologia trombocitelor, inclusiv dovezile emergente pentru populații funcționale distincte de trombocite și efecte paracrine dependente de trombocite, reprezintă o oportunitate pentru înțelegere extinsă și translabilitate de la bancă la pat.[1]

Megacariocite

Producția de trombocite începe cu o celulă stem hematopoietică comună (revizuită în referința 1), din care ies două linii de celule sanguine distincte - limfoid (toate tipurile de leucocite) și mieloid (eritrocite și trombocite). Megacariocitele polipoide, care se regenerează în măduva osoasă umană cu o rată de 108 celule pe zi, sunt progenitorii imediati ai trombocitelor (Fig. 20-1). Fiecare megacariocit poate genera, la rândul său, peste 500 de trombocite. Producerea unui număr atât de mare de celule într-un ritm rapid reprezintă un avantaj teleologic pentru provocările hemostatice.

Sub influența trombopoietinei - o proteină sintetizată în rinichi, ficat și stroma măduvei osoase - megacariocitele suferă modificări morfologice dramatice în timpul unui proces de producție de trombocite de 4 până la 10 ore. Secvența evenimentelor include dezvoltarea pseudopodelor citoplasmatice, formarea pro-trombocitelor și eliberarea sau „înmugurirea" trombocitelor. În plus față de trombopoietină, megacariocitele conțin atât factori proapoptotici, cât și antiapoptotici, care servesc în mod colectiv ca „termo- statistici" biologice pentru tranziția extrem de reglată de la trombocite la trombocite.[2,3]

Mai multe proteine cu relevanță fiziologică sunt exprimate selectiv în fazele specifice ale dezvoltării trombocitelor. Angajamentul precursorilor mieloizi față de linia celulară de megacariocite este indicat de expresia CD61 (B3) și expresia crescută a CD41.[4] Expresia receptorilor activați de protează (PAR) este determinată în timpul diferențierii și maturării megacariocitelor.[5] Exprimarea lui IIb / B3 . precedând-o pe aceea a glicoproteinelor Ib, V și IX, poate juca un rol esențial în formarea și eliberarea propachetelor.[6] În mod similar, receptorii P2Y12 (P2Y12) cuplați cu proteina G purinergică pot participa, de asemenea, la dezvoltarea timpurie a megacariocitelor.

Populații și subpopulații trombocite

Testele timpurii de coagulare, care s-au bazat pe preparate de plasmă bogate în trombocite, au fost caracterizate de o variabilitate considerabilă de la pacient la trombocite - un indiciu al lucrurilor care vor urma în evoluția înțelegerii noastre a biologiei trombocitelor. Lucrările timpurii ale lui Buckwalter, Blythe și Brinkhous[7] a identificat variabilitatea specifică pacientului în generarea trombinei pe suprafețele trombocitelor. Observațiile ulterioare făcute de Bouchard și colegii de muncă,[8] Brummel și asociații,[9] și Monroe[10] a stabilit prezența unor diferențe individuale în activarea trombocitelor, legarea factorului X, legarea factorului V, conversia factorului X în factor Xa și generarea de trombină mediată de protrombinază.

Recent, a devenit din ce în ce mai clar că funcționalitatea trombocitelor poate diferi nu numai între indivizi, ci și în interiorul indivizilor - și nu numai în interiorul indivizilor, ci și în cadrul cheagurilor în curs de dezvoltare. Munnix și colegii săi au investigat angajamentul trombocitelor de a forma agregate și de a stimula coagularea - doi pași foarte specializați și distincti.

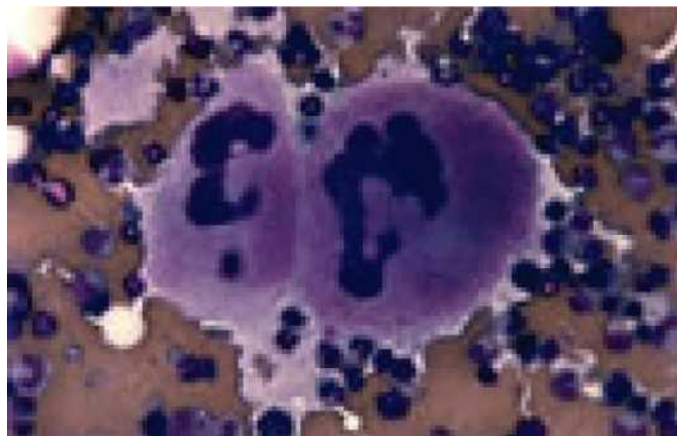


FIGURA 20-1 Megacariocitele polipoide, sau produsul celulelor stem mieloide originare din măduva osoasă, sunt progenitorii primari ai trombocitelor.

în formarea trombilor. Microscopia fluorescentă cu 2 fotoni de înaltă rezoluție a evidențiat populații separate de trombocite în condiții de flux - una a constat din trombocite agregate, în timp ce pete distincte de trombocite neagregate au afișat expresia fosfatidilserinei, legare crescută a proteinelor de coagulare, a $_{\text{scăzut}}$ IIb fi $_{3}$ integrine și aderență redusă (Fig. 20-2). Un al treilea grup de trombocite acoperite cu proteine derivate de serotonină, fibrină (ogen) și thrombos pondin în asociere cu proteine granulare, cum ar fi factorul von Willebrand (vWF), factorul V și fibronectina au fost de asemenea identificati. Observațiile sugerează că grupurile distincte de trombocite contribuie la formarea agregatelor, în timp ce altele participă exclusiv la activitatea procoagulantă.

În condiții normale, trombocitele circulă liber, fără o interacțiune semnificativă cu alte trombocite sau cu endoteliul vascular sănătos. În prezența perturbării sau activării endoteliului, fie din cauza unei leziuni vasculare, a rupturii unei plăci aterosclerotice sau a semnalelor neadaptative, apare un lanț de evenimente care duce la formarea cheagurilor bogate în trombocite. [11, 12] În funcție de evenimentul inițial, acesta poate reprezenta hemostaza de protecție, un pas vital către repararea vasculară sau tromboză vasculară patologică care provoacă un sindrom coronarian acut sau un accident vascular cerebral ischemic. Evenimentele cauzale reprezintă o serie complexă de procese biochimice și celulare integrate care pot fi împărțite în cinci categorii funcționale: translocare (tethering), activare, secreție, aderență și agregare și transformare.

Translocare (Tethering)

În urma unei leziuni vasculare cu expunerea suprafețelor subendoteliale sau asupra celulelor endoteliale activate, trombocitele se mișcă rapid pe vWF legat din cauza interacțiunilor dintre vWF și complexul glicoproteic (GP) Ib-IX-V. [13] Această translocare sau oprire tranzitorie este urmată de activarea trombocitelor și

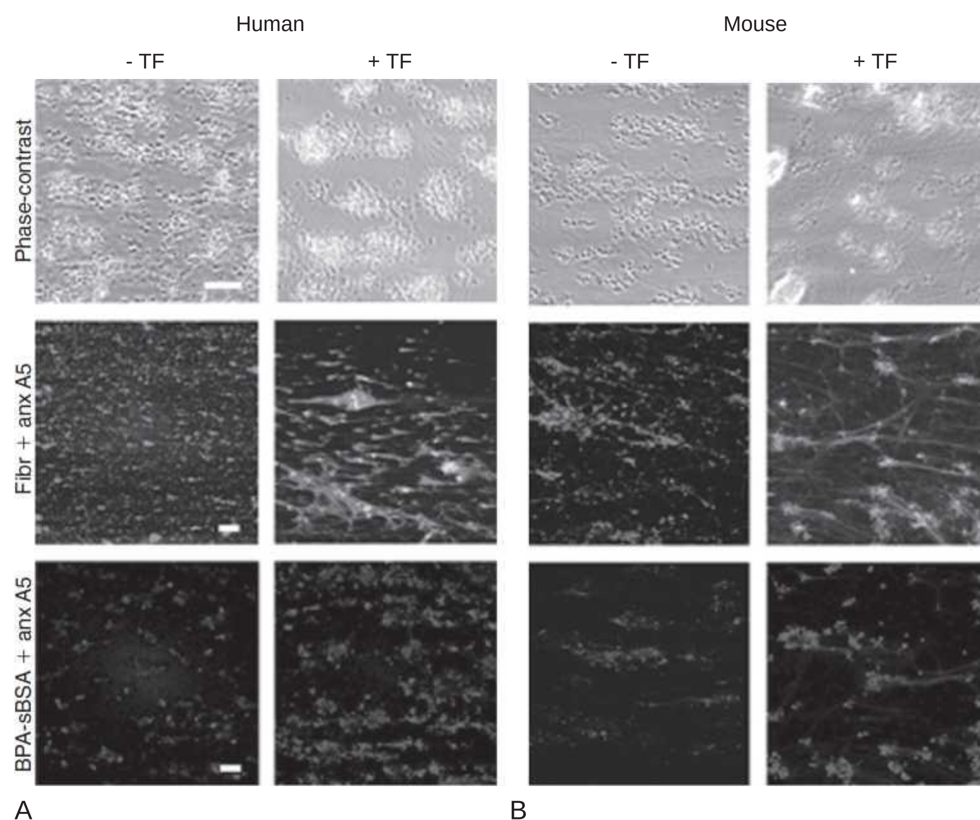


FIGURE 20-2 Heterogeneity in human and murine thrombi formed on collagen. Flow experiments were performed with human **(A)** or murine **(B)** blood in the absence of tissue factor (-TF) using PPACK-anticoagulated blood (left citrate blood that was perfused together with tissue factor (+TF, 2 pM, f.c.) and $CaCl_2$ (2 mmol/L free Ca^{2+}, f.c.) to allow coagulation (right columns). Standard perfusion time was 4 minutes at a shear rate of 1000 s^{-1}. Blood was preincubated with 0.2 mg/mL OG-fibrinogen. Alternatively, preincubation was with 50 Pg/mL BPA-sBSA and postlabeling with 1 Pg/mL AF532-labeled streptavidin. In both cases, AF647-annexin A5 was also present. Upper panels, Bright-field phase-contrast images after perfusion. *Middle panels,* TPLSM images of OG-fibrinogen (green) and AF647-annexin A5 (red) fluorescence (different fields of view). *Lower panels,* TPLSM images of BPA-sBSA (blue) and AF647-annexin A5 (red) staining. Images are representative of 4 to 8 experiments; bars indicate 20 Pm. *(From Munnix ICA, Kuijpers MJE, Auger J, et al. Segregation of platelet aggregatory and procoagulant microdomains in thrombus formation: Regulation by transient integrin activation. Arterioscler*

în cele din urmă legarea sau oprirea pe peretele vascular prin interacțiunea unui $_{IIb}$ p $_3$ integrine cu liganzi adezivi incluzând fibronectină, fibrinogen și vWF (descrise mai în detaliu la Adeziune). [13]

Activare

In vivo, activarea trombocitelor este inițiată de obicei de colagen și trombină; cu toate acestea, legarea vWF de GPIb provoacă activarea trombocitelor și, ulterior, duce la activarea și exprimarea unui $_{IIb}$ fi $_3$ pe suprafața trombocitelor. [14] În condiții statice, colagenul poate capta și activa trombocitele fără a fi nevoie de cofactori, dar în condiții de flux, cum ar fi cele întâlnite în patul vascular coronar, vWF este de obicei necesar. Pe suprafața plăcii umane au fost identificați patru receptori care participă la legarea colagenului ; două se leagă direct de colagen a $_2$p $_1$ și GPVI, celelalte două leagă colagenul prin vWF legat de colagen (a $_{IIb}$ p $_3$ și GPIb. [15, 16] Pe suprafața trombinei au fost identificați doi receptori separați de trombină - un receptor cu afinitate mare cunoscut sub numele de GPIb a și un receptor cu afinitate moderată cunoscut sub numele de receptor de trombină . [17, 18] Trombina interacționează cu cel puțin două situsuri de pe receptorul de trombină și scindează extensia amino-terminală pentru a expune un nou terminal amino care acționează ca un ligand legat, activând trombocitele prin legarea la o regiune specifică de pe același receptor. [19] Activarea de către colagen sau trombină produce un monostrat de trombocite care sprijină generarea ulterioară a trombinei și aderența ulterioară a trombocitelor activate între ele.

Activarea concomitentă a trombocitelor atât cu colagen, cât și cu trombină produce o populație de trombocite acoperite (colagen și activate de trombină) care sunt îmbogățite cu mai multe proteine procoagulante legate de membrană, inclusiv trombospondină , factor V, fibronectină, fibrinogen și vWF.

Existența trombocitelor acoperite este importantă din mai multe motive. În primul rând, subliniază natura dinamică a activării trombocitelor, care diferă în funcție de agonist(i) implicat(i) și condițiile locale. În al doilea rând, subliniază că activarea trombocitelor nu este un fenomen „tot sau nimic". În al treilea rând, evidențiază domeniul în evoluție rapidă al biologiei trombocitelor, cu populații variate de celule care posedă proprietăți distincte pentru activare, agregare, coagulare, asamblare de protează și efecte paracrine. [20]

Există trei căi principale de activare a trombocitelor: (1) activarea fosfatidilinozitol-4,5-bifosfatului (PIP $_2$) și creșterea mediată de al doilea mesager a concentrației de Ca $^{2+}$ citosolic (rezultând activarea integrinei și sinteza trombox -anului $_{A2}$) și protein kinazei C (rezultând fosfoproteina); (2) activarea proteinelor G monomerice în familiile Rho și Rac vitale pentru schimbarea formei trombocitelor, reorganizarea - citoscheletului și formarea microparticulelor; și (3) suprimarea sintezei de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) de către adenil ciclază pentru a elibera un mecanism de protecție împotriva activării trombocitelor inutile. [21]

Secreţie

Activarea trombocitelor determină rearanjarea citoscheletului, fuziunea membranei și secreția de conținut din trei tipuri diferite de granule de depozitare a trombocitelor: lizozomi, granule a și corpuri dense. Lizozomii conțin o serie de hidrolaze acide (catepsine) care digeră materialele endocitozate, iar secreția are loc mai lent decât secreția densă a corpului sau a granulelor. [22-24]

Granulele trombocitare sunt corpuri sferice (300 până la 500 nm în diametru) care conțin proteine specifice trombocitelor, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), proteine implicate în proliferarea fibroblastelor, cum ar fi peptida de activare a țesutului de conectare III (CTAP III) și factorul 4 care neutralizează heparina. [25-27] În plus, granulele trombocite a- conțin un număr de proteine de coagulare incluzând 20% până la 25% din factorul V. S-a demonstrat că factorul V trombocitar este proteina majoră secretată și fosforilată în urma unei stimulări cu trombinei. [28, 29] În consecință, factorul trombocitar V este critic pentru asamblarea protrombinazei, care generează apoi trombină suplimentară. Granulele alfa conțin și proteina S (cofactorul pentru inhibarea factorului V și VIII mediată de proteina C) [30] ; inhibitor-1 al activatorului de plasminogen, care joacă un rol contributiv în modularea potențialului fibrinolitic local [31] ; și fibrinogen. Deși slab în comparație cu nivelurile plasmatice, fibrinogenul trombocitar este mai concentrat, ceea ce sugerează în continuare că trombocitele oferă un loc pentru localizarea răspunsurilor hemostatice. [32]

Trombocita conține, de asemenea, un număr mic de granule electrondense, denumite corpuri dense. Conțin o cantitate mare de purine nemetabolice (adenozin difosfat [ADP], guanozin difosfat [GDP]), precum și cationi divalenți (Ca $^{2+}$, Mg $^{2+}$), serotonină și pirofosfați. Secreția de ADP după activarea trombocitelor promovează recrutarea și activarea trombocitelor suplimentare la locul leziunii vasculare. [22]

Adeziune

Trombocitele activate aderă puternic la celulele endoteliale vasculare deteriorate, perturbate sau disfuncționale. Acest lucru este valabil mai ales în zonele expuse de colagen subendotelial, depozit de lipide și factor de țesut, așa cum se găsește în plăcile ateromate erodate sau rupte. Acoperirea inițială a locului expus de către trombocite este mediată de mai multe proteine adezive care sunt recunoscute de glicoproteinele specifice ale membranei plachetare (Tabelul 20-1). Există o redundanță considerabilă și o suprapunere funcțională, deoarece mai mulți receptori pot lega același ligand și un receptor specific poate răspunde la mai mult de un ligand. Receptorii de suprafață plachetar includ și integrine. Spre deosebire de aderența tranzitorie, aderența stabilă a trombocitelor la țesuturile subendoteliale necesită legarea GPVI și integrinei a $_2$ p $_1$ la colagen cu augmentare furnizată de glicoproteina (GP) IIb/IIIa a $_{IIb}$ p $_3$), la vWF imobilizat și fibrinogen, precum și legarea fibronectinei a $_5$p $_{1\ integrinei}$. [33] Sub efort de forfecare foarte mare (> 10.000 S $^{-1}$), agregarea trombocitară independentă de activare mediată de vWF solubil facilitează aderența și precede agregarea stabilă. [34]

TABELUL 20-1 Glicoproteine ale membranei de suprafață și liganzii lor asociați

Receptor	Ligand	Componentele integrinei	Acțiune biologică
GPIa/IIa	Colagen	«2PI	Adeziune
GPIb/IX	factorul von Willebrand		Adeziune
GPIc/Iia	Fibronectină	«5PI	Adeziune
GPIIb/IIIa	Colagen	a $_{Hb}$P $_3$ Fibrinogen Fibronectin Factorul Vitronectin von Willebrand	Agregare (rol secundar în aderență)
GPIV	Trombospondină		Adeziune
(GPIIb)	Colagen		
Vitronectină	Vitronectină	a $_v$P $_3$ Trombospondină	Adeziune
VLA-6	Laminină	«6PI	Adeziune
GPVI	Colagen		Adeziune

De la Becker RC. Fiziologia suprafeței trombocitelor și importanța acesteia în proiectarea și dezvoltarea farmacoterapiei: antagoniștii receptorilor de adenozin difosfat. J Thromb Thrombolysis 2000;10:35-53.

Un „rezultat final” important al translocației, activării , secreției și aderenței trombocitelor este agregarea, reprezentând un pas final către creșterea și dezvoltarea trombului. Liganzii adezivi , în primul rând fibrinogenul și vWF, se leagă prin intermediul unui nb p 3 activat (cunoscuți și ca GP IIb/IIIa) receptori exprimați pe membranele de suprafață ale trombocitelor aderente. Într-un mediu de forfecare mare , efectul de „punte” al fibrinogenului, care este necesar pentru formarea stabilă a dopului trombocitar, apare numai după o legătură inițială a vWF și GPIb a . [35]

Deși agregarea trombocitară mediată de vWF și GP IIb/IIIa poate avea loc independent de activarea trombocitelor, aceasta face acest lucru numai în zonele cu stres de forfecare foarte mare și, de obicei, produce un agregat instabil. [13] În consecință, o abordare farmacologică a inhibării trombocitelor care se concentrează pe activarea trombocitelor (la unul sau mai mulți agoniști relevanți prin unul sau mai mulți receptori cheie) are cea mai solidă și bazată biologic.

Proprietăți autocrine și paracrine ale trombocitelor

Tromboza mediată de tromboci este rezultatul final al unei serii bine caracterizate de evenimente care includ translocarea , activarea, secreția, aderența și agregarea trombocitelor. În timp ce fiecare pas este vital pentru procesul general, secreția de trombocite reprezintă o componentă extrem de relevantă din două motive. În primul rând, este responsabil pentru mai multe circuite autocrine de susținere (Fig. 20-3). În al doilea rând, secreția este responsabilă pentru efectele paracrine mediate de trombocite care contribuie, printre altele, la proliferarea celulară și repararea vasculară.

Nu trebuie subestimată importanța înțelegerii biologiei trombocitelor fundamentale, din perspectiva hemostazei și trombozei și reparației vasculare. Dezvoltarea de terapii din ce în ce mai puternice direct cu trombocite și o tendință mai răspândită în practica clinică de a continua terapia ani la rând, introduce potențialul nu numai pentru provocări hemostatice cumulative, ci și pentru o nouă categorie de tulburări vasculare, care decurg din modificări mediate de medicamente în repararea vasculară fiziologică.

Fenotipul trombozei arteriale în sindromul coronarian acut

Dezvoltarea cheagurilor de sânge care modifică fluxul este o trăsătură distinctivă în SCA și necesită o serie integrată de evenimente care implică cheaguri purtătoare de factor tisular, trombocite și proteine de coagulare.

Un model celular de coagulare [36] stabilește o viziune fiziologică, integrată și funcțională a evenimentelor biochimice complexe care au loc pe suprafețe celulare (sau pe alte suprafețe biologice), mai degrabă decât cascade distincte și relativ independente care pot fi operaționale în sistemele fluide statice (Fig. 20-4). De asemenea, oferă o bază științifică pentru înțelegerea importanței situsurilor specifice de legare a trombocitelor pentru proteazele de coagulare, [10, 37] rolurile nehemostatice ale factorilor de coagulare (care includ inflamația peretelui vaselor și proliferarea celulară), natura dinamică a interacțiunilor celulare și variabilitatea interindividuală a activității procoagulante trombocitelor (și potențialul trombotic).

Conform modelului celular al coagulării, inițierea are loc pe celule sau fragmente celulare intacte (monocite , macrofage, neutrofile, celule endoteliale activate, celule musculare netede, celule apoptotice, microparticule trombocite, vezicule circulante) purtând factorul de țesut glicoproteic transmembranar. [38] Factorul tisular expus se leagă și activează complet factorul de coagulare (f) VII, care activează ulterior fIX și fX (care apoi activează fV), generând o cantitate mică de trombină din protrombină (fII). În faza de amorsare sau amplificare , trombina legată de suprafață activează trombocitele (bioamplificare), precum și fV, fXI și fVIII (clipând pe acestea din urmă de vWF). fXIa generează fIXa suplimentar (a cărui acțiune este accelerată de fVIIIa), în timp ce fVa accelerează (și amplifică) acțiunea fXa. În timpul fazei de propagare, fIXa se leagă de trombocitele activate, provocând activarea suplimentară a fX. Complexarea fXa și fVa la suprafețele membranei duce la a

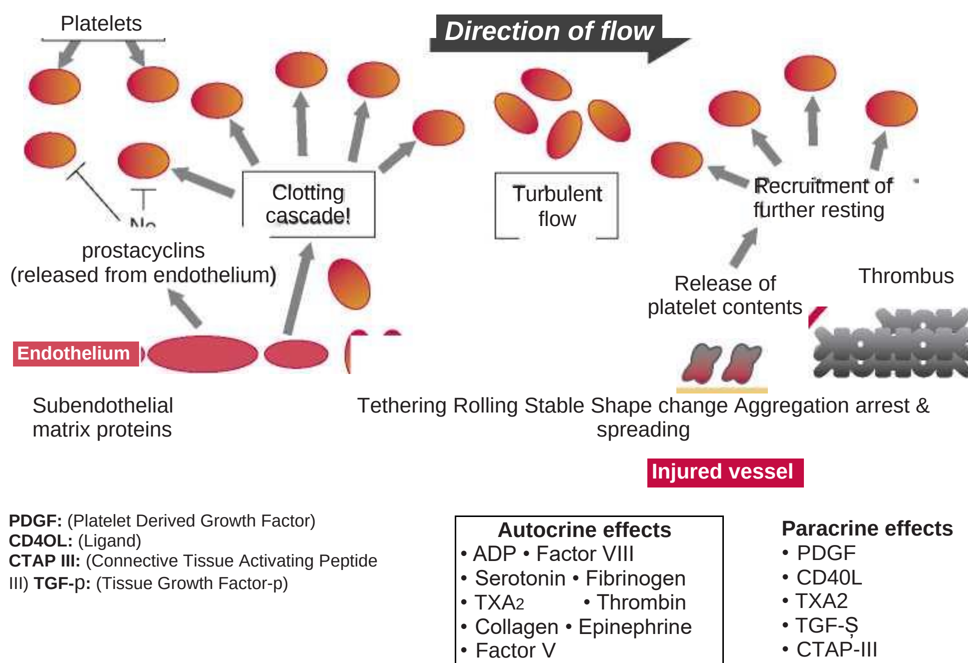


FIGURE 20-3 The vascular surface-centered sequence of events for platelets includes tethering, rolling, arrest (adhesion), shape change-spreading, activation, secretion and aggregation. The release of platelet contents provokes and facilitates autocrine and paracrine effects, respectively. *(From Becker RC: Platelet biology for the clinician-scientist: An evolution of understanding. J Thromb Thrombolysis 2008;25:253-237.)*

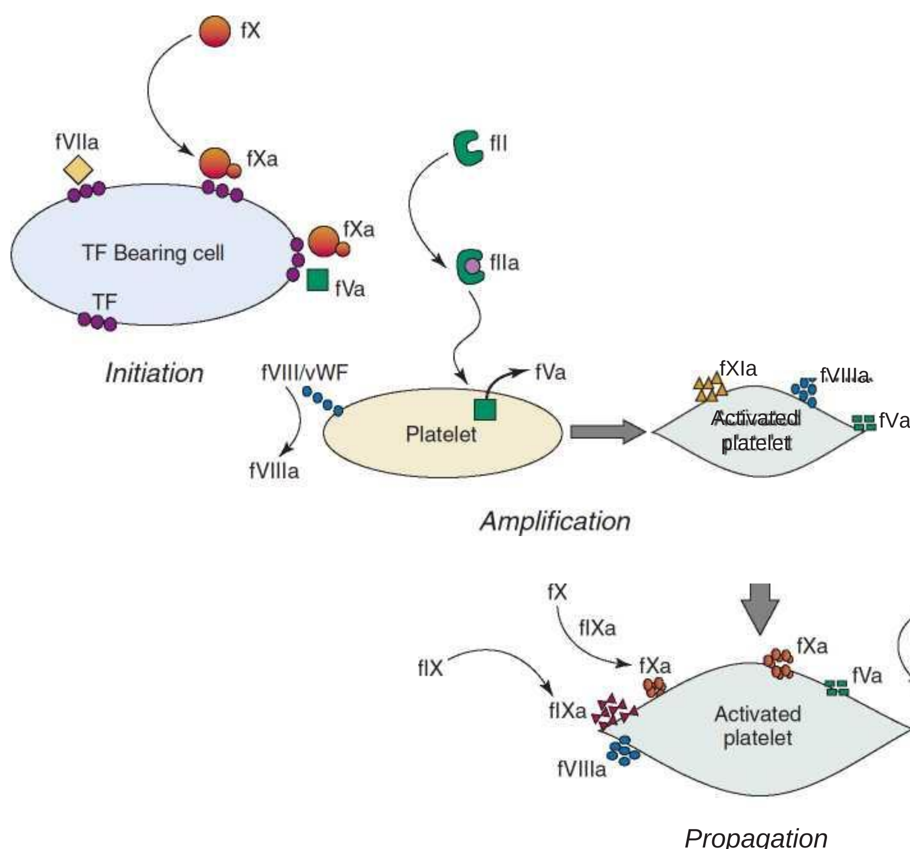


FIGURE 20-4 The cell-based model of coagulation highlights the initiation of events on tissue-factor bearing cells, followed by an amplification step wherein events transition to activated platelets. The propagation state is characterized by a burst of thrombin generation. *(From Hoffman M: A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001;85:958-965.)*

izbucnirea generării de trombine. Rolurile hemostatice majore ale trombinei includ conversia fibrinogenului solubil într-o rețea tridimensională de fibrină (coagulare), activarea trombocitelor prin cel puțin două PAR-uri diferite cuplate cu proteina G [3] (PAR 1 și PAR 4) și constricția vaselor denudate de endoteliu.

Creșterea trombilor în sângele care curge rapid este strâns legată de prezența vWF solubil și legat la suprafață. [39] Această proteină multimerică nu numai că acționează ca o punte pentru legarea și translocarea inițială a trombocitelor la colagenul lial subendot (prin GPIb trombocitar), dar induce și expresia de suprafață a trombocitelor GP IIb/IIIa (a $_{IIb}$ fi $_{3}$), conducând la aderența stabilă și agregarea ulterioară a trombocitelor activate și a fibrindelor care polimerizează noi. [40]

Terminarea, eliminarea și stabilizarea coagulării prin procesele de suprafață celulară sunt vitale pentru înțelegerea potențialelor sisteme dereglate care caracterizează boala vasculară aterotrombotică. Cel puțin patru proteine plasmatice participă la terminarea inițială a coagulării: inhibitor al căii factorului de țesut (TFPI) - eliberat de celulele endoteliale și trombocite, inhibarea factorului de țesut, fVIIa și fXa; antitrombina III — inhibă trombina, fIXa, fXa, fXIa și complexul fVIIa-factor tisular; proteina C, un inhibitor dependent de vitamina K al fVa și fVIIIa, activat de complexul trombină/trombomodulină; și proteina S—un cofactor în inhibarea fVa și fVIIIa mediată de proteina C. Trombocitele activate eliberează protează nexină II, un inhibitor al fXIa în fază solubilă. [41]

Eliminarea depozitelor de fibrină (fibrinoliza) este strâns legată de fibrina însăși. La suprafața trombului, fibrina atrage plasminogenul și activatorul de plasminogen tisular (t-PA) la reziduurile sale de lizină, în timp ce activatorul de plasminogen urokinază cu un singur lanț (scu-PA) se leagă de plasminogen. În timp ce t-PA transformă plasminogenul în plasmină, acesta din urmă transformă scu-PA în - plasminogen uroki nase (u-PA), care produce plasmină suplimentară din plasminogen.

Stabilizarea coagulării contracarează fibrinoliza prin fXIIIa activată de trombină, care transformă fibrina întrețesată lejer într-un agregat strâns tricotat; inhibitor de fibrinoliză activabil cu trombină (TAFI), care este activat la TAFIa (atunci când este expus la complexul trombină-trombomodulină) și elimină reziduurile de lizină din fibrină, afectând capacitatea fibrinei de a lega plasminogenul și t-PA; inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1), un inhibitor rapid și ireversibil al t-PA și u-PA, eliberat de celulele endoteliale și trombocite; și inhibitorul de plasmină cu afinitate mare, alfa-2 antiplasmină.

TRADUCEREA BIOLOGIA PLACHETARĂ ȘI PATOBIOLOGIA SINDROMALOR CORONARIANE ACUTE ÎN FARMACTERAPIE

Rolul esențial al trombocitelor în patobiologia SCA oferă o justificare puternică pentru farmacoterapia direcționată de trombocite ca pilon al tratamentului.

Aspirină. Aspirina, un prototip de antagonist plachetar dezvoltat cu mai bine de un secol în urmă, este hidrolizată rapid după ingerare în salicilat și acetat. Aspirina acetilează ireversibil ciclooxigenaza (COX), atenuând metabolismul prostaglandinelor și producția ulterioară de tromboxan $_{A2}$ în interiorul trombocitelor.

P2Y12 Antagonist	Dozare	Metabolism	Farmacocinetica	Referință pentru evenimente adverse	
Tienopiridine					
Ticlopidină	• 250 mg bid • 500-1500 mg doza de încărcare • Oral disponibil	• Inhibare ireversibilă • Metabolismul in vivo la metabolitul activ (UR-4501) • enzimele CYP 2C19, 3A4, 2D6	• AUC0-12 $_{9,7}$ ng-h/L • C $_{max}$ 3,1 ng/L • T $_{1/2}$ 4 h • T $_{max}$ 2,0 ore • ~65% IPA maxim în 8-11 zile	• Evenimente adverse inclusiv: neutropenie, trombocitopenie, TTP sau anemie aplastică • Colesterol seric crescut și trigliceride • Tulburări gastrointestinale, • Evenimente rare: agranulocitoză, pancitopenie • Contraindicat cu ciclosporină, anticoagulante, hidantoine sau teofiline	42-44 , 126-128
Clopidogrel	• 75 mg o dată • 300 mg doza de încărcare • Oral disponibil	• Inhibare ireversibilă • Metabolismul in vivo la forma activă (R-130964) • Principalele enzime 2B6, 3A4; minor: 1A1, 1A2 și 2C19	• AUC $_{0-12}$ 100 ng-h/L • C $_{max}$ 29 ng/L • T $_{V2}$ 7,2-7,6 h • T $_{max}$ 0,8-1,0 h • ~60% IPA maxim în 3-7 zile • IPA maxim în ~2 ore cu încărcare doză (valori PK pentru metabolitul inactiv SR26334)	• Tulburări ocazionale ale GI, erupții, purpură • Evenimente rare: cerebrale hemoragie, hemoragie tulburări hepatice, neutropenie, tulburări ale gustului, TTP	52, 129-132
Prasugrel *	• 10-15 mg o dată • 40-60 mg doza de încărcare • Oral disponibil	• Inhibare ireversibilă • Metabolismul in vivo la forma activă (R-138727) • enzimele CYP 3A4, 2B6	• AUC $_{0-12}$ 122 ng-h/mL • C $_{max}$ 80 ng/mL • T $_{1/2}$ 3,7 ore • T $_{max}$ 0,5 ore • ~60% IPA maxim în 7-14 zile • IPA maximă în ~1 oră cu doza de încărcare (valori PK pentru metabolitul activ R-138727)	• purpură • Sângerare majoră • Sângerare fatală • Sângerare minoră • Durere de cap • Amețeală	49, 52, 133-137
Analog ATP					
Cangrelor ^	• 4 M g-kg $^{-1}$ min $^{-1}$ • IV administrare	• Inhibare reversibilă	• C $_{max}$ 401 ng/mL • T $_{1/2}$ 2,6 min • T $_{max}$ 15 min • clearance-ul: 12,7 ml/min/kg • 100% IPA max ~ 15 min	• Sângerare minoră • Sângerare majoră • Sângerări gastro-intestinale • Potențial de dispnee	52, 131, 138-140
Ciclopentil-triazolo-pirimidine					
Ticagrelor	• 100-200 mg licitare • Oral disponibil	• Inhibare reversibilă • 1° metabolit de asemenea activ (AR-C12490XX)	AZD6140: • ASC $_{0-12}$ 5530 ng-h/mL • C $_{max}$ 810 ng/mL • T $_{max}$ 2,82 ore 1 ° metabolit AR-C12490XX: • ASC $_{0-12}$ 21 08 ng-h/mL • C $_{max}$ 261 ng/mL • T $_{max}$ 3.00 h • 90-95% IPA maxim în 2-4 ore (datele PK pentru 100 mg bid la starea de echilibru)	• Sângerare minoră • Sângerare majoră • Pauze ventriculare • Amețeală • Durere de cap • Potențial de dispnee	52, 54, 94a, 141

Toți antagoniștii P2Y12 prelungesc timpul de sângerare de 2 ori până la 3 ori. * Trimis pentru aprobarea autorităților de reglementare din Statele Unite și Uniunea Europeană. AUC, aria sub curbă; CYP, citocrom P-450; IPA, agregarea trombocitară inhibitoare (din teste optice sau turbidimetrice de agregare a trombocitelor); GI, gastrointestinal; PK, farmacocinetică.

Aproximativ 80% până la 90% din aspirina este absorbită prin tractul gastrointestinal după ingestia orală. O proporție mult mai mică, 20% până la 40%, este absorbită după administrarea rectală . Odată absorbit, salicilatul este detectat în ser 5 până la 30 de minute mai târziu, cu concentrații maxime atinse de obicei în 2 ore. Acoperirea enterică întârzie atât absorbția, cât și timpul până la concentrarea maximă de 3 până la 4 ori. Timpul de înjumătățire prin eliminare al salicilatului este de 15 până la 20 de minute; cu toate acestea, efectele inhibitoare ale COX sunt susținute pe durata de viață a trombocitelor (7 ± 2 zile).

Antagoniști ai receptorilor plachetari P2Y12

Semnificația fiziologică a interacțiunii P2Y12 cu ADP este confirmată de succesul blocanților P2Y12 în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Deși antagoniștii receptorilor plachetari P2Y12 sunt adesea considerați colectiv ca o singură clasă de medicamente, diferențele variind de la localizarea situsului de legare la receptor, metabolism, timpul de înjumătățire biologică, efecte non-țintă, reversibilitate și potențiale interacțiuni medicament-medicament sunt evidente (Tabelul 20-2).

Ticlopidină. Clorhidratul de ticlopidină este o clorhidrat de 5-(2-clorbenzil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-(3,2-c)-piridină orală care, la fel ca toate tienopiridinele, previne ireversibil legarea ADP la receptorul trombocitar P2Y12. [42] După administrarea orală, ticlopidina este - metabolizată pe scară largă în ficat la cel puțin 20 de metaboliți diferiți. [43] Metabolitul activ UR-4501 a fost izolat de la șobolani cărora li sa - administrat ticlopidină, a fost testat împotriva trombocitelor umane in vitro și poate explica activitatea farmacodinamică a ticlopidinei. [44]

Ticlopidina prezintă o farmacocinetică neliniară, iar clearance-ul medicamentului scade substanțial la doze repetate, cu concentrații plasmatice la starea de echilibru atinse la 14 până la 21 de zile după administrarea zilnică (250 mg de două ori pe zi). Astfel, doze mai mari

mai mult de 250 mg de două ori pe zi au un efect suplimentar minim asupra inhibării trombocitelor, dar cresc apariția reacțiilor adverse, inclusiv neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică și purpură trombocitopenică trombotică (TTP). [45] La voluntarii sănătoși, agregarea plachetară indusă de ADP este diminuată la 4 zile după inițierea medicamentului oral, atingând un efect maxim după 8 până la 11 zile.

Clopidogrel. Clopidogrel, sulfatul de (+)-(S)-metil 2-(2-clorfenil)-2-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-acetat, este un alt derivat oral de tienopiridină. După administrarea orală, clopidogrelul trebuie transformat în ficat în metabolitul său activ, care conține o grupare tiol liberă care formează o punte disulfurică cu resturile extracelulare de cisteină P2Y12.

Datele farmacocinetice se bazează pe metabolitul inactiv al clopidogrelului. Acest derivat de acid carboxilic, reprezentând 85% din compușii înrudiți cu medicamentul circulanți în plasmă, nu are niciun efect asupra agregării trombocitelor și are un timp de înjumătățire de aproximativ 8 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare al metabolitului activ nu a fost determinat in vivo , dar se presupune că este relativ scurt. Inhibarea dependentă de doză a agregării plachetare indusă de ADP este observată la 2 ore după administrarea clopidogrelului și atinge starea de echilibru în 3 până la 7 zile cu doza zilnică. [46] Când clopidogrelul este administrat în doză de încărcare de 600 mg, acesta atinge efectul antiplachetar maxim la 3 până la 8 ore după administrare. [47]

Prasugrel. Cea mai recentă tienopiridină care a fost investigată clinic [este] prasugrel, 2-acetoxi-5-(a-ciclopropilcarbonil-2-fluor-2-fluorobenzil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridina. Spre deosebire de clopidogrel și ticlopidină, care necesită oxidarea în două etape a citocromului P-450 pentru generarea metaboliților lor activi, prasugrelul necesită doar o etapă, ceea ce duce la o concentrație plasmatică de 10 ori mai mare. [49] Carboxilesterazele umane, găsite în ficat și tractul gastrointestinal, mediază eficient conversia prasugrelului în metabolitul său activ, oferind o explicație pentru atingerea rapidă a concentrațiilor plasmatice maxime după administrarea orală. [50] Prasugrel, administrat în doze de 10 și 20 mg o dată pe zi, atinge un grad robust de inhibare a trombocitelor indusă de ADP începând cu 15 minute, cu răspuns de vârf în 2 ore de la administrarea unei doze de încărcare de 40 sau 60 mg și inhibarea agregării plachetare la starea de echilibru până în ziua [3.51]

Cangrelor. Cangrelor, acidul N6 [-2-metiltio]-2-[3,3,3-trifluoropropiltio]-5'-adenilic, a fost dezvoltat ca un antagonist intravenos, selectiv și reversibil al receptorului P2Y12 și nu necesită conversie hepatică într-un metabolit activ. [52] Este similar din punct de vedere chimic cu trifosfatul de adenozină (ATP) și este considerat un analog al ATP. După administrarea intravenoasă, cangrelor este metabolizat în principal în ficat, cu un mecanism de clearance-ul plasmatic determinat de defosforilare și activitatea endonucleazei de suprafață vasculară (celule endoteliale). În urma unei perfuzii intravenoase de 4 ore, eliminarea plasmatică determină o scădere rapidă a concentrațiilor de cangrelor, cu un timp de înjumătățire inițial de mai puțin de 5 minute. [53]

În studiile de fază II cu cangrelor administrat la rate de 1, 2 și 4 (ig/kg/minut la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate (ICP), agregarea trombocitară determinată de impedanță ca răspuns la 3 |1M ADP a fost inhibată cu 94%, 87% și, respectiv, 99% după administrarea medicamentului [53 minute] . O revenire la agregarea plachetară inițială a avut loc la 15 minute după încetarea medicamentului în brațele de dozare cu 1 și 2 |ig/kg/minut, dar au fost necesare 30 până la 60 de minute pentru acei pacienți din grupul cu 4 ig /kg/minut.

Ticagrelor. Ticagrelor, este o ciclopentiltriazolopirimidină (CTEP), o nouă clasă de inhibitori ai P2Y12. Structura sa moleculară este 6-[2-(3,4-difluorfenil)ciclopropil-1-il]amino-2-propiltio-9fi-D-ribofuranozil-9H-purină. Este un oral și
similar, nu necesită conversie hepatică într-un metabolit activ, deși unul dintre metaboliții săi (AR-C12490XX) este, de asemenea, activ farmacologic.

Ticagrelor și AR-C12490XX prezintă relații liniare doză-răspuns, cu un timp mediu până la inhibarea maximă a agregării plachetare de 2 până la 4 ore după administrarea de 100 mg de două ori pe zi, 200 mg de două ori pe zi și 400 mg o dată pe zi. În medie, gradul de inhibare a trombocitelor ca răspuns la 20 |1M ADP este de 80% până la 90% cu cele mai mari doze. [54]

Antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa plachetare

a $_{IIb}$/ $_{B}$3 receptorul aparține familiei integrinei de receptori de adeziune care se găsesc predominant pe suprafața trombocitelor și a megacariocitelor. Acest receptor se găsește în număr mare (80.000 de copii per trombocită) și constă structural dintr-un heterodimer legat necovalent. Antagoniștii receptorilor GP IIb/IIIa ocupă a $_{IIb}$/ p $_{3}$ receptor, inhibă agregarea plachetară mediată de fibrinogen. În prezent, există trei antagoniști ai receptorilor trombocitari GP IIb/IIIa intravenoși care sunt utilizați în practica clinică (Tabelul 20-3).

Abciximab. Abciximab este fragmentul Fab al anticorpului monoclonal chimeric om-murin c7E3.

După un bolus intravenos, concentrațiile plasmatice libere de abciximab scad rapid, cu un timp de înjumătățire inițial de mai puțin de 10 minute și un timp de înjumătățire plasmatică în faza a doua de 30 de minute, reprezentând legarea rapidă de receptorul trombocitar GP IIb/IIIa. Abciximabul rămâne în circulație timp de 10 sau mai multe zile în stare legată de trombocite.

Farmacodinamica. Administrarea intravenoasă de abciximab în doze cuprinse între 0,15 mg/kg și 0,3 mg/kg produce o inhibare rapidă dependentă de doză a agregării plachetare ca răspuns la ADP. La cea mai mare doză, 80% din receptorii GP IIb/IIIa din placă sunt ocupați în decurs de 2 ore, iar agregarea trombocitelor, chiar și cu 20 |1 M de ADP, este complet inhibată. Inhibarea susținută se realizează cu perfuzii prelungite (12 până la 24 de ore), iar blocarea receptorilor de nivel scăzut este prezentă timp de 10 zile după încetarea perfuziei; cu toate acestea, inhibarea trombocitelor în timpul perfuziilor peste 24 de ore nu a fost bine caracterizată. Agregarea trombocitelor ca răspuns la 5 |1M ADP revine la mai mult sau egal cu 50% din valoarea inițială în 24 de ore în majoritatea cazurilor (Fig. 20-5). [55]

Tirofiban. Tirofiban, un derivat sintetic de 495 kd nonpeptidic tirosinus , este un antagonist competitiv selectiv al receptorului trombocitar GP IIb/IIIa.

Farmacocinetica tirofibanului este liniară, iar concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza după perfuzii intravenoase de 0,05 până la 0,4 mg/kg/minut timp de 1 oră sau 0,1 până la 0,2 mg/kg/minut timp de 4 ore la persoanele sănătoase. Administrarea concomitentă de aspirină sau clopidogrel nu afectează farmacocinetica.

Tirofibanul se leagă în proporție de aproximativ 65% de proteinele plasmatice, iar legarea este independentă de concentrațiile medicamentului într-un interval larg. Volumul de distribuție la starea de echilibru variază de la 22 la 42 L.

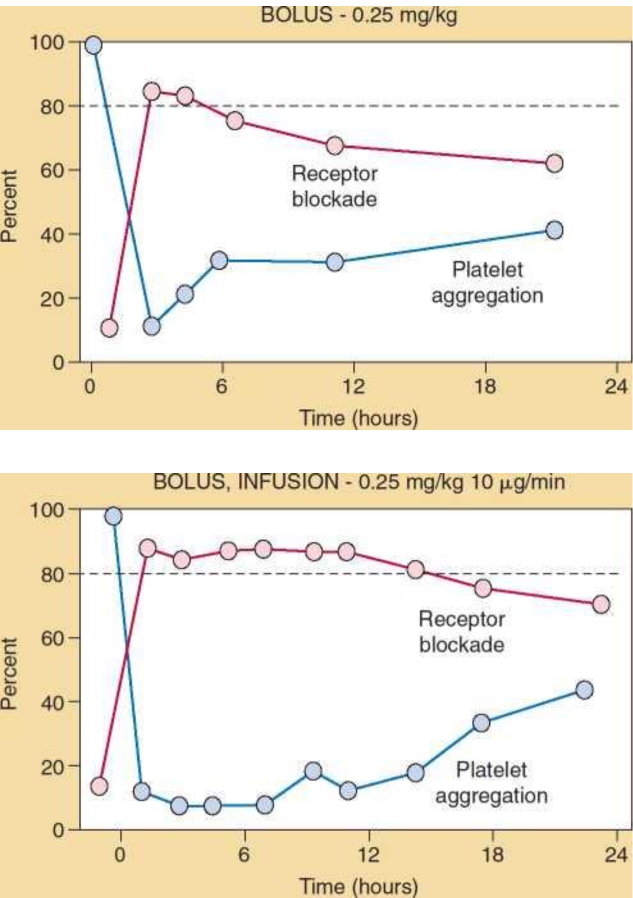
După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice ale tirofibanului scad în mod bifazic. Timpul de înjumătățire este în medie de 1,5 până la 2 ore. Clearance-ul este predominant (65% până la 70%) prin excreție renală, iar metabolizarea medicamentului este limitată. Clearance-ul plasmatic al tirofibanului este cu 20% până la 25% mai mic la pacienții în vârstă (> 65 de ani) și poate fi redus cu 50% sau mai mult la pacienții cu insuficiență renală marcată (clearance-ul creatinilor nouă < 30 ml/minut). Clearance-ul medicamentului nu este influențat de sex, rasă sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Tirofibanul este eliminat într-un grad variabil prin hemodializă.

Farmacodinamica. Tirofiban imită caracteristicile geometrice stereotactice și conformaționale ale secvenței receptorului a $_{IIb}$ / p $_{3}$ arginină-glicină-acid aspartic (RGD),

TABELUL 20—3 Caracteristicile individuale și dozarea antagoniștilor receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Caracteristici	Abciximab	Eptifibatidă	Tirofiban
tip e	Anticorp	Peptide	Nonpeptidic
Greutate moleculară (d)	- 50.000	- 800	— 500
Timpul de înjumătățire legat de trombocite	lungă (oră)	Scurtă (sec)	Scurtă (sec)
Timpul de înjumătățire plasmatică	scurt (min)	Prelungit (2 ore)	Prelungit (2 ore)
Raportul medicament-receptor GP IIb/IIIa	1,5-2,0	250-2500	> 250
50% revenire a funcției trombocitelor (fără transfuzie)	12 ore	— 4 ore	— 4 ore
Dozarea antagonistelor			
PCI Bolus Infuzie	0,25 mg/kg 0,125 p g/kg/min timp de 12 ore	Bolus dublu 180 p g/kg/min (la 10 minute distanță) 2 p g/kg/min timp de 20-24 ore	¹⁰ p g/ ᵏg 0,5 p g/kg/min
ACS Bolus Infuzie	Nerecomandat *	180 p g/kg timp de 30 min 2 p g/kg/min până la 72 ore	0,4 p g/kg timp de 30 min 0,1 p g/kg/min timp de 48-108 ore
Disfuncție renală Clearance-ul creatininei > 50 ml/min	Nu este necesară ajustarea		0,2 p g/kg timp de 30 min
20 Clearance-ul creatininei < 50 ml/min	Ajustare necesară ·	180 p g/kg peste 30 min; 0,5 p g/kg/min infuzie Contraindicat	0,5 p g/kg/min infuzie ·

· Utilizarea abciximabului pentru SCA în absența PCI planificată nu este recomandată.
· Doza de tirofiban pentru pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min. Experiență limitată.
^ Contraindicat la pacienții care necesită dializă renală.
De la Becker RC, Armani AM: Terapia antiplachetă: În Theroux P (ed): Sindroame coronariene acute: un însoțitor pentru boala cardiacă a lui Braunwald. Philadelphia, Saunders, 2003.



interferând cu legarea suprafeței fibrinogenului și agregarea trombocitelor.

În studiile clinice de fază I au fost studiate trei doze de tirofiban: doză în bolus de 5, 10 sau 15 pg /kg urmată de o perfuzie intravenoasă continuă de 0,05, 0,10 sau 0,15 pg /kg/minut. O inhibare dependentă de doză a agregării trombocitelor ex vivo a fost observată în câteva minute de la administrarea în bolus, cu inhibare susținută în timpul perfuziei de întreținere. [56] Pentru pacienții cu SCA NSTE se recomandă următoarea strategie de dozare: doză de încărcare timp de 30 de minute — 0,4 pg/kg/min urmată de o perfuzie de întreținere de 0,1 pg/kg/min.

Clearance-ul plasmatic al tirofibanului este scăzut substanțial la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut), inclusiv la pacienții care necesită hemodializă. Acești pacienți trebuie să primească jumătate din viteza obișnuită de perfuzie.

Eptifibatidă. Eptifibatida, o heptapeptă ciclică sintetică , este un antagonist competitiv selectiv al receptorului trombocitar GP IIb/IIIa.

Farmacocinetica eptifibatidei este liniară, iar concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu doza după administrarea intravenoasă de 90 până la 250 pg /kg și perfuzii de 0,5 până la 3 mg/kg/minut. Administrarea concomitentă de aspirină sau heparină nu influențează farmacocinetica eptifibatidei. [57] Strategiile de dozare, care să includă administrarea de doze mari în bolus unic, au fost investigate în rândul pacienților cu SCA. [58-60]

Eptifibatida se leagă în proporție de aproximativ 25% de proteinele plasmatice, în principal de albumină. Volumul de distribuție variază de la 185 la 260 ml/kg.

Concentrațiile plasmatice ale eptifibatidei scad într-o manieră bipolară după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire variază de la 2,5 la 2,8 ore. Eptifibatida este eliminată prin mecanisme renale și non-renale. Medicamentul este supus dezaminării în plasmă la un metabolit care este responsabil pentru aproximativ 40% din efectele inhibitoare ale trombocitelor. Clearance -ul eptifibatidei este proporțională cu greutatea corporală și cu clearance-ul creat și invers proporțional cu vârsta. Clearance-ul renal este responsabil pentru 40% până la 50% din clearance-ul total al corpului. Eptifibatida este îndepărtată într-un grad variabil prin hemodializă.

Farmacodinamica. Studiile timpurii ale pacienților supuși PCI au determinat că dozele în bolus de 135 pg /kg sau mai mari au produs o inhibare mai mare de 80% a agregării plachetare mediată de ADP la majoritatea (75%) pacienți. O strategie de dublu bolus (180 pg /kg, administrat de două ori, la 10 minute distanță) a obținut inhibarea maximă la o proporție mai mare de pacienți. [61] Agregarea lăsată pe placă revine la 50% din valoarea inițială la 4 ore după terminarea perfuziei.

Nu au fost recomandate ajustări ale dozei în cazul insuficienței renale ușoare (creatinină serică < 2 mg/dL). Dozarea adecvată a eptifibatidei se bazează pe clearance-ul creatininei, o estimare mai precisă a funcției renale decât numai creatinina serică. Pacienții cu un clearance al creatininei <50 ml/min trebuie să primească o perfuzie de 1 pg/kg/min, reprezentând o reducere cu 50% a perfuziei normale. Eptifibatida nu trebuie utilizată la pacienții cu dependență de dializă renală.

FARMACTERAPIA DIRIJATĂ DE PLACHETARE Studii clinice, dovezi și strategii de administrare în sindroamele coronariene acute

Managementul contemporan al pacienților cu SCA a fost rezumat în ghidurile publicate recent, elaborate de Colegiul American de Cardiologie, Asociația Americană a Inimii și Societatea Europeană de Cardiologie [62, 63] și de către Colegiul American al Medicilor Pieptelor. [64]

Administrare pe termen scurt

Aspirină. International Studies of Infarct Survival (ISIS-2) a fost un studiu randomizat, controlat cu placebo, în orb, de terapie pe termen scurt cu streptokinază IV (SK), aspirină orală (160 mg/zi timp de 1 lună), ambele sau niciunul dintre 17.187 de pacienți cu suspectare de infarct miocardic (IM). Pe lângă o reducere de 23% a riscului relativ (RRR) a mortalității vasculare la 5 săptămâni în rândul pacienților cărora li s-a administrat SK, a existat o reducere de 21% la cei cărora li s-a administrat aspirina și o reducere de 40% la cei cărora li s-a administrat o combinație de SK și aspirină, toate acestea fiind reduceri foarte semnificative. Reducerea precoce a mortalității cu aspirina a persistat atunci când pacienții au fost observați timp de o medie de 15 luni. Aspirina a redus riscul de reinfarct nonfatal cu 49% și de accident vascular cerebral nefatal cu 46%. Rata crescută a reinfarctului nefatal precoce observată atunci când terapia SK a fost utilizată singură este în concordanță cu activarea trombocitară marcată după terapia fibrinolitică și a fost complet rezolvată când a fost adăugată aspirina (3,8% vs. 1,3%; $P < 0,001$).

Aspirina a adăugat beneficii terapiei SK în toate grupurile examinate. În special, în rândul pacienților cu vârsta sub 70 de ani, combinația a redus semnificativ mortalitatea de la 23,8% la 15,8% ($P < 0,001$) fără a crește hemoragia sau accidentul vascular cerebral. Din cauza prognosticului general slab în rândul persoanelor în vârstă cu IM acut, numărul absolut de vieți salvate cu aspirina și terapia trombolitică crește odată cu vârsta (adică *2,5* la 100 de pacienți tratați < 60 de ani și 7 până la 8 la 100 de pacienți tratați de 60 de ani). [65]

ISIS-2 a arătat că terapia pe termen scurt cu aspirina pentru IM scade mortalitatea și reinfarctul, are beneficii în plus față de cele ale fibrinolizei și reduce reinfarctul după terapia fibrinolitică. În consecință, terapia cu aspirină pentru pacienții cu IM acut ar trebui să însoțească terapia fibrinolitică. Deși asociat cu o rată crescută de sângerare minoră de la 1,9% la 2,5%, terapia cu aspirina nu a fost asociată cu un risc crescut de sângerare majoră, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic. Beneficiul aspirinei, spre deosebire de cel al SK, a fost independent de momentul începerii tratamentului. Cu toate acestea, administrarea timpurie pare prudentă. [66]

Antagoniști ai receptorilor P2Y12. The CLARITY, TIMI, 2 8 [64, 67] și COMMIT [68] studiile au evaluat adăugarea clopidogrelului la terapia antitrombotică cu aspirină, heparină și

un agent fibrinolitic. În studiul CLARITY, adăugarea unei doze de încărcare **209** de 300 mg de clopidogrel urmată de 75 mg/zi la 3491 de pacienți cu vârsta mai mică de 75 de ani cu infarct miocardic acut cu supradenivelare în segmentul ST (STEMI) a fost asociată cu o reducere semnificativă de 36% a punctului final primar de deces, infarct miocardic primar sau compus. artera coronariană legată de infarct (interval de încredere [IC] 95%; 27%-47%; $P < 0,001$) în momentul angiografiei. Cel mai mare efect al clopidogrelului a fost asupra ocluziei coronariene; acest studiu nu a demonstrat beneficii asupra reducerii fie a decesului, fie a IM. Beneficiul nu a venit în detrimentul sângerării crescute, în ciuda utilizării concomitente a unui agent fibrinolitic, aspirinei, heparină nefracționată (HNF) sau heparină cu greutate moleculară mică (HBPM). În plus, subsetul PCI-CLARITY al studiului a demonstrat rezultate semnificativ mai bune la cei 1863 de pacienți care au suferit angioplastie după terapia cu clopidogrel.

Procesul chinez COMMIT [4] din 45.852 de pacienți cu IM acut, dintre care jumătate au primit terapie de reperfuzie, au demonstrat beneficii de la clopidogrel 75 mg/zi comparativ cu placebo; ambele grupuri au primit aspirină. Punctul final primar de deces, IM sau accident vascular cerebral a fost redus cu 9% (10,1% vs. 9,3%, $P = 0,002$); mortalitatea a fost redusă cu 7% (8,1% vs. 7,5%, $P = .03$). În general, când toate sângerările transfuzate, fatale sau cerebrale au fost luate în considerare împreună, nu a existat un exces de risc semnificativ asociat cu utilizarea clopidogrelului (134 [0,58%] clopidogrel vs. 125 [0,55%] placebo; $P = 0,59$). Durata medie a tratamentului cu clopidogrel pentru CLARITY și COMMIT a fost de 16 zile, respectiv 14 zile. [67]

Administrare pe termen lung

Aspirină. Actualizarea Antiplalet Trialists' Collaboration [68] a inclus 287 de studii care au implicat 135.640 de pacienți cu risc crescut (boală vasculară acută sau anterioară sau altă afecțiune predispozantă) în comparații dintre terapia antiplachetă față de control și 77.000 de pacienți similari în comparație între diferite regimuri antiplachetare. Analiza a extins dovezile directe ale beneficiului terapiei direcționate pe trombocite, predominant cu aspirină, la o gamă mult mai largă de pacienți cu risc crescut, inclusiv cei cu SCA. [68]

În general, 7705 (10,7%) evenimente vasculare grave au avut loc la 71.912 pacienți cu risc înalt alocați antiplachetare față de un total ajustat de 9502 (13,2%) astfel de evenimente la 72.139 de pacienți de control (22% reducere a șanselor; $P = 0,0001$). Terapia antiplachetă a fost asociată cu o reducere relativă foarte semnificativă de 15% a deceselor vasculare ($P = 0,0001$) (similar în grupurile cu risc ridicat și scăzut), mortalitate de orice cauză ($P < 0,0001$), IM nonfatal (reducere 34% șanse; $P < 0,001$), IM nonfatal sau reducere a decesului din cauza bolilor coronariene ($P < 0,0001$), accident vascular cerebral (reducere 25% cote; $P < 0,001$). În general, șansele relative de a experimenta o hemoragie extracraniană majoră au crescut cu 60% cu terapia antiplachetă (odds ratio, 1,6; $P < 0,001$). Creșterea hemoragiei fatale nu a fost semnificativ diferită de cea a hemoragiei nonfatale, deși doar excesul de evenimente hemoragice nefatale a atins semnificație statistică.

Doza optimă de aspirină pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare nu a fost stabilită definitiv prin compararea directă a două doze diferite în studii clinice mari. Meta-analiză actualizată oferă, totuși, informații utile despre efectele diferitelor doze de aspirină. În ansamblu, la 3570 de pacienți din trei studii care comparau direct - dozele de aspirină (75 mg vs. < 75 mg/zi), au existat diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele vasculare (două studii au comparat 75 până la 325 mg/zi aspirina vs. < 75 mg/zi și un studiu a comparat 500 până la 1500 mg/zi față de doze mai mici de 75 mg/zi) Luând în considerare atât comparațiile directe cât și indirecte ale dozei de aspirină, evenimentele vasculare au fost reduse cu 19% cu 500 până la 1500 mg/zi, 26% cu 160 până la 325 mg/zi și 32% cu 75 până la 150 mg/zi. Aceste date oferă suport indirect

pentru administrarea unei doze de aspirină de 75 până la 100 mg/zi pentru tratamentul bolilor cardiovasculare. [69]

Beneficiul derivat din terapia antiplachetă la pacienții cu boală coronariană (CAD), angină instabilă (UA), IM acut și IM anterior este bine stabilit; în plus, beneficiul suplimentar al regimurilor antiplachetare multidirecționate, în special în rândul pacienților cu risc ridicat cu SCA cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST (NSTEMI), este acum clar stabilit.

Antagoniști ai receptorilor P2Y12. În studiul CURE, [70] 12562 de pacienți cu NSTEMI SCA au fost repartizați aleatoriu pentru a primi clopidogrel (300 mg urmat imediat de 75 mg/zi) sau placebo în plus față de aspirină (75 până la 325 mg/zi) timp de 3 până la 12 luni. Primul rezultat primar, un compus al decesului din cauze cardiovasculare, IM nefatal sau accident vascular cerebral, a apărut la 9,3% și, respectiv, 11,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat clopi dogrel și, respectiv, placebo (risc relativ [RR] 0,80; IC 95%, 0,72 până la 0,90; P < 0,001). Beneficiul convingător în CURE este reducerea IM nonfatal (5,2% față de 6,7%; RR, 0,77; 95% CI, 0,67 până la 0,89); tendințele modeste în primul rând (nesemnificative) au sugerat posibilitatea unor mici reduceri ale decesului (5,1% vs. 5,5%; RR, 0,93; 95% CI, 0,79 până la 1,08) și accident vascular cerebral (1,2% vs.1,4%; RR 0,86; 95% CI, .0.01863)

Semnificativ mai puțini pacienți din grupul cu clopidogrel au prezentat angină recurentă (20,9% vs. 22,9%; RR, 0,91; 95% CI, 0,85 până la 0,98; P = 0,01). Beneficiile clopidogrelului au fost consistente într-o gamă largă de subgrupuri de pacienți, inclusiv cei cu IM, deviație de segment ST, biomarkeri cardiaci crescuți, diabet zaharat, vârstă mai mare de 65 de ani și caracteristici cu risc ridicat . Deși utilizarea concomitentă a inhibitorilor GP IIb/IIIa a fost scăzută în CURE, efectul tratamentului cu clopidogrel a fost consecvent în rândul celor cărora li sa administrat și al celor care nu au primit inhibitori trombocitari intravenosi.

Sângerarea majoră (definită ca hemoragie invalidantă, hemoragie intraoculară care duce la pierderea vederii sau sângerare care necesită - transfuzie de cel puțin 2 unități de sânge) a fost semnificativ mai frecventă la pacienții tratați cu clopidogrel (3,7% vs. 2,7%; RR, 1,38; 95,3% CI, 1,61 % ; Sângerarea care pune viața în pericol (hemoragie fatală sau care provoacă o reducere a hemoglobinei cu 5 g/dl sau hipotensiune arterială substanțială care necesită suport inotrop, intervenție chirurgicală; hemoragie intracraniană simptomatică sau transfuzia a 4 unități de sânge) a fost, de asemenea, mai frecventă, deși diferența nu a atins niveluri convenționale față de semnificație (2,8% ; 1,21; 95% CI, 0,95 până la 1,56). Nu a existat o rată excesivă de sângerare fatală, sângerare care a necesitat intervenție chirurgicală sau accident vascular cerebral hemoragic. Numărul de pacienți care au necesitat transfuziunea a 2 unități de sânge a fost mai mare în grupul tratat cu clopidogrel (2,8% vs. 2,2%; P = 0,02).

În comparație cu aspirina în monoterapie, a existat un exces de sângerare minoră și majoră cu combinația de aspirină și clopi dogrel la pacienții cu NSTEMI în studiul CURE, [71.] deși incidența sângerărilor care pun viața în pericol nu a fost diferită între cele două grupuri. [72] Folosind criteriile TIMI pentru sângerare majoră, rata sângerării majore cu combinația de aspirină plus clopidogrel a fost similară cu cea cu aspirina în monoterapie (1,1% și, respectiv, 1,2%; P = 0,70). Sângerările majore sau care pun viața în pericol în studiul PCI-CURE au fost similare în cele două grupuri, chiar și la pacienții cărora li s-a administrat un inhibitor GP IIb-IIIa.

Rata sângerărilor majore cu clopidogrel a fost mai mare precoce (în 30 de zile de la randomizare; 2,0% vs. 1,5%; RR, 1,31; 95% CI, 1,01 până la 1,70) și, de asemenea, târziu (> 30 de zile după randomizare: 1,7% vs. 1,9%; RR, 1,1%; 1.10 până la 1.99). Sângerarea asociată cu bypass-ul coronarian (CABG) a fost deosebit de mare în rândul pacienților cărora li s-a administrat clopi dogrel în decurs de 5 zile de la operație (9,6% față de 6,3%; P = 0,06), dar sângerarea nu a fost diferită între grupurile când clopidogrel a fost întrerupt mai mult de 5 zile. În general, riscul de sângerare minoră a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu clopidogrel (5,1% față de 2,4%; P = 0,001).

Cei doi antagoniști ai receptorilor P2Y12 cei mai recent dezvoltați și studiați, prasugrel și ticagrelor, vor fi discutați mai târziu în secțiunea „Farmacoterapie dirijată de trombocite emergente".

Doza de aspirină cu terapie combinată direcționată pe trombocite. Terapia pe termen lung cu aspirină este recomandată pacienților cu CAD care suferă orice procedură de revascularizare , inclusiv PCI. Când aspirina este administrată în asociere cu alți agenți antiplachetari sau cu anticoagulante, este rezonabil să se utilizeze o doză zilnică de 75 până la 100 mg, mai degrabă decât 325 mg, pentru a minimiza riscul hemoragic.

Procesul CURRENT-OASIS 7 [123] a randomizat peste 25.000 de pacienți cu SCA fie la doză mică de aspirină (75 100 mg pe zi), fie la doză mare de aspirină (300-325 mg pe zi în primele 7 zile) și, într-o randomizare separată, fie la doză standard de lopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, urmată de 72-30 mg clodogrel zilnic) (doză de încărcare 600 mg, urmată de 150 mg zilnic în zilele 2-7). Rezultatul primar a fost compusul de deces din cauze cardiovasculare, IM sau accident vascular cerebral la 30 de zile. În cohorta generală, care a inclus 7855 de pacienți care nu au suferit PCI sau la care terapia a fost întreruptă în așteptarea grefei de bypass coronarian, nu a existat nicio diferență semnificativă în rezultatul primar pentru doze mari de aspirină sau clopidogrel în doze mari. Dintre cei 17 232 de pacienți cărora li s-a efectuat PCI, doza mare de clopidogrel a fost asociată cu o reducere semnificativă (15%) a criteriului final compozit, determinată în mare parte de o reducere cu 22% a riscului de IM. A existat, de asemenea, o reducere cu 42% a riscului de tromboză de început definitiv. Sângerările severe și transfuziile au crescut cu aproximativ 40% la doze mari de clopidogrel, comparativ cu doza standard. Beneficiul general după 30 de zile este necunoscut (Societatea Europeană de Cardiologie, Barcelona, Spania, 2009).

O doză de 75 până la 100 mg/zi este susținută de o analiză post-hoc a datelor derivate din studiul CURE. [70] Pacienții au fost clasificați în trei grupuri de doze de aspirină: mai puțin de 100 mg, 101 până la 199 mg și 200 mg. [74] Incidența combinată a decesului cardiovascular, a infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral a fost redusă de clopidogrel, indiferent de doza de aspirină, dar incidența sângerărilor majore a crescut cu doze mai mari, atât la pacienții care au primit aspirină plus placebo (1,9%, 2,8% și, respectiv, 3,7%; P = 0,0001, plus la cei cărora li s-a administrat dogrel, 3,0% și clopi) 3,4%, respectiv 4,9% P = .0009).

Terapia dirijată de trombocite după intervenția coronariană percutanată. Tratament prelungit cu combinația de aspirină și clopidogrel după PCI pentru un ACS [73] sau după angioplastie electivă [72] reduce rata evenimentelor ischemice. Procesul CREDO [72] a fost un studiu randomizat, orb, controlat cu placebo, efectuat pe 2116 pacienți supuși PCI electivă. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel sau placebo cu 3 până la 24 de ore înainte de ICP. Ulterior, toți pacienții au primit clopidogrel (75 mg/zi) până în ziua 28. Din ziua 29 până în 12 luni, pacienții din grupul cu doză de încărcare au primit clopidogrel (75 mg/zi), în timp ce cei din grupul de control au primit placebo. Ambele grupuri au primit aspirină pe tot parcursul studiului. Incidența de 12 luni a compusului de deces, IM sau accident vascular cerebral în populația cu intenție de tratare a fost redusă cu 26,9% la pacienții tratați cu terapie pe termen lung cu clopidogrel (P = 0,02). Stenturile cu eluție medicamentoasă (DES) nu erau încă disponibile și, prin urmare, nu au fost incluse în studiu.

În studiul CREDO, sângerarea majoră, așa cum este definită de criteriile TIMI, a avut tendința de a fi mai mare în grupul tratat cu clopidogrel decât la cei cărora li sa administrat placebo (8,8% și, respectiv, 6,7%; P = 0,07), deși majoritatea episoadelor hemoragice majore au fost legate de proceduri invazive, cum ar fi CABG. Episoadele de sângerare minore au fost semnificativ mai frecvente cu terapia combinată antiplacă lăsată atât în studiile CURE, cât și în studiile PCI-CURE. Studiul CREDO nu a găsit diferențe în ceea ce privește sângerările minore între cele două grupuri.

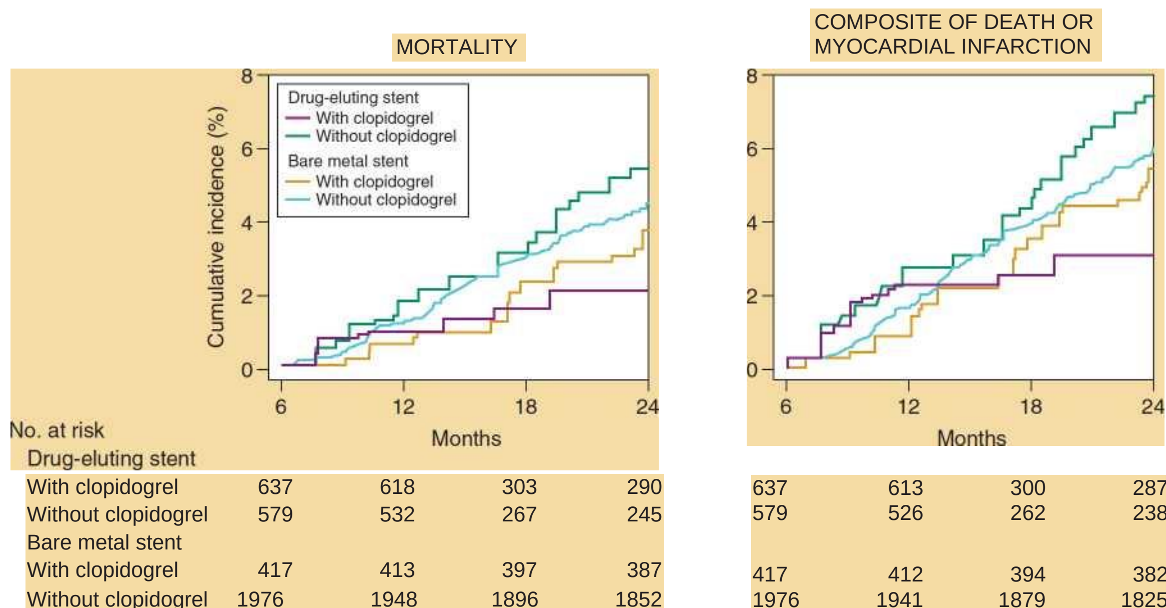


FIGURE 20-6 Adjusted cumulative mortality rates and cumulative rates of composite of death or myocardial infarction using the 6-month landmark analysis. *(From Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 2007;297:159-168.)*

Tromboza de stent în urma intervenției coronare percutanate . Deși mai puțin frecventă, tromboza stentului reprezintă o complicație severă a implantării stentului cu o rată ridicată de morbiditate (în mare parte IM) și mortalitate. [75] Tromboza stentului poate apărea la câteva ore după plasare (tromboză acută a stentului), zile după aceea (tromboză subacută a stentului) sau după 30 de zile (tromboză tardivă a stentului). [76] Rapoartele despre predictorii trombozei stent după implantarea DES au descoperit că caracteristicile clinice (diabet și insuficiență renală), angiografice (boala de bifurcație) și de îngrijire (încetarea prematură a terapiei antiplachetare) sunt toate asociate cu un risc mai mare de tromboză a stentului. Endotelizarea afectată sau întârziată, în special cu plasarea în cadrul unui SCA, poate afecta, de asemenea, apariția trombozei.

Tromboza stentului metalic (BMS), odată cu introducerea terapiei combinate cu aspirină și clopidogrel, apare rar, majoritatea estimărilor fiind la mai puțin de 1% dintre pacienți și este neobișnuită după prima lună. [77] În schimb, tromboza de stent după DES, deși mai puțin frecventă în cazul terapiei antiplachetare dublă, poate apărea la luni până la ani după implantare. În Registrul PREMIER, [78] 500 de pacienți cu IM tratați cu DES, externați din spital sub tratament cu aspirină și tienopiridină au fost urmăriți timp de 11 luni. Un total de 68 de pacienți (13,6%) au întrerupt medicamentele cu tienopiridină în decurs de 30 de zile de la externarea din spital și, la urmărire, au avut mai multe șanse de a muri în următoarele 11 luni (7,5% vs. 0,7%; hazard ratio ajustat, 9,0; 95% CI, 0,2 până la 60,5; *P* < 2% vs. 0001; *14* % ;

Un studiu observațional din Baza de date Cardiovasculară Duke [79] incluzând 3165 de pacienți cărora li s-a administrat BMS și 1501 de pacienți cu DES care au fost fără evenimente (deces, IM, revascularizare) la 6 luni și 12 luni, au fost urmăriți și utilizarea auto-raportată de clopidogrel a fost utilizată pentru a clasifica pacienții în patru grupe: BMS cu clopidogrel, BMS fără clopidogrel, DESpidogrel și DESpidogrel cu DESpidogrel. Printre pacienții cu BMS, clopidogrelul nu a influențat incidența decesului sau a IM la 24 de luni; totuși, la pacienții cu DES, utilizarea continuă a clopidogrelului a fost asociată cu rate mai scăzute de deces (0% vs. 3,5%; 95% CI, 5,9 până la 1,1%; *P* = 0,004) și deces sau IM (0,0% vs. 4,5%; 95% CI, 7,1 până la 1,9; P - 6 , *stanga* , *panou).*

Informațiile privind durata optimă a aspirinei și clopidogrelului pe termen lung după DES continuă să evolueze. Un aviz științific al Asociației Americane a Inimii a subliniat importanța a cel puțin 12 luni de terapie antiplachetă dublă neîntreruptă și educarea pacienților și a furnizorilor cu privire la potențialele pericole asociate cu întreruperea prematură a acestor medicamente. [80] Durata optimă a terapiei duble direcționate pe trombocite și strategia preferată pentru întreruperea tratamentului cu clopidogrel (brut vs. treptat) sunt abordate în ISAR-SAFE și, respectiv, ISAR-REBOUND/ISAR-CAUTION.

Tripla terapie antitrombotica. Tratamentul pacienților cu stenturi coronariene devine o provocare atunci când aceștia necesită și tratament cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) din cauza fibrilației atriale asociate, înlocuirii mecanice a valvei cardiace și a altor indicații pentru terapia pe termen lung cu AVK. Tromboza stentului este mai probabilă atunci când clopidogrelul este suspendat, în timp ce este probabil ca riscul de accident vascular cerebral (la pacienții cu fibrilație atrială și valve mecanice) să crească dacă AVK este retrasă după montarea stentului. Cu toate acestea, riscul de sângerare crește atunci când VKA este adăugat la aspirină sau clopidogrel sau la ambele.

Registrul CRUSADE ilustrează modelele actuale de practică pentru terapia antitrombotică combinată. [81] Populația de studiu a cuprins 103.742 de pacienți înrolați între mai 2003 și iunie 2006. Un total de 7201 de pacienți (7% din populația totală) primeau terapie cu AVK la momentul internării în spital pentru SCA. Dintr-o populație de 5673 de pacienți cu rezultate complete și date de medicație, 1357 (24%) nu au fost externați pe un AVK. Pacienții la care terapia AVK a fost întreruptă au prezentat mai des sângerări majore și au necesitat o transfuzie de sânge în timpul spitalizării și au fost mai probabil să fi suferit PCI cu stentare decât cei care au continuat terapia cu AVK. În general, aspirina, clopidogrelul și AVK au fost utilizate împreună la 59% dintre pacienți.

 Analiza de regresie multivariabilă a demonstrat următorii factori asociați în mod independent cu decizia de a nu continua AVK în momentul externarii: clopidogrel externare (odds ratio [OR] 3,11; 95% CI, 2,44 la 3,95), transfuzia de globule roșii (OR, 1,72; 95,12%, OR, 21,518%, non-rasa) 1,47; IC 95%, 1,15 la 1,89), accident vascular cerebral anterior (OR, 1,22; IC 95%, 1,01 la 1,49) și PCI cu sau fără stenting (OR, 1,04; IC 95%, 0,83 la 1,30). Riscul de accident vascular cerebral, așa cum este estimat prin scorul CHADS $_2$, nu a fost asociat cu terapia AVK de la descărcare. În schimb, atunci când sunt stratificați în funcție de riscul hemoragic care includea vârsta de 65 de ani, accidentul vascular cerebral anterior, antecedentele de sângerare, hematocritul mai mic de 30%, diabetul zaharat și o creatie plasmatică mai mare de 1,5 mg/dL, pacienții cu un scor de risc mai mare au fost mai puțin susceptibili de a primi AVK în momentul externării. Astfel, experiența Registrului CRUSADE sugerează că un risc perceput de hemoragie poate influența decizia clinicianului de a continua AVK într-o măsură mai mare decât riscul perceput de tromboză.

În Registrul GRACE, [82] 800 de pacienți cu SCA cărora li s-a efectuat PCI și stenting (130 de pacienți au primit un DES) au fost externați pe AVK și fie terapie antiplachetă dublă (n = 580) fie unică (n = 220): datele despre tipul de stent (BMS vs. DES) au fost disponibile la 482 de pacienți. Aproximativ 22% [20] dintre pacienții cu DES au fost externați pe un AVK și un singur agent antiplachetar. Utilizarea terapiei antiplachetare unice a fost mai frecventă în Europa decât în Statele Unite (34% vs. 17%; P < 0,001). Nu au existat diferențe în ceea ce privește sângerarea majoră în timpul spitalizării sau în rezultatul combinat la 6 luni de deces sau IM. La 6 luni, o pătrime până la o treime dintre pacienți nu primeau tratament antiagregant plachetar, ci doar un AVK. Printre pacienții tratați inițial cu terapie antiplachetă unică, utilizarea fie a aspirinei, fie a tienopiridinei în combinație cu AVK a fost asociată cu rezultate similare. O analiză a 66 de pacienți externați de la Clinica Mayo după PCI cu stentare care aveau și o indicație concomitentă pentru terapia AVK a raportat că șase pacienți (9,2%) au necesitat îngrijiri medicale după o hemoragie majoră. [83]

Un studiu de cohortă observațional bazat pe populație [84] a inclus un total de 21.443 de supraviețuitori vârstnici ai IM acut. Spitalizările pentru sângerare au fost observate la 1428 de pacienți (7%). Ratele de sângerare, comparativ cu aspirina în monoterapie, au fost mai mari, de aproximativ două ori, în cazul terapiei combinate antiplachetare, AVKA-antiplachetare și combinate cu trei medicamente; cu toate acestea, riscul general atunci când este luat în considerare pe o bază de pacient-an a fost scăzut.

O analiză retrospectivă folosind baze de date computerizate PCI în șase spitale din vestul Finlandei [85] au identificat 239 de pacienți cu indicație pe termen lung pentru terapia AVK. Un număr similar de pacienți supuși PCI și care nu aveau indicație pentru AVK au servit ca grup de control. Tratamentul cu warfarină a fost un predictor independent al decesului, IM, revascularizarea vasului țintă și tromboza stentului (măsură de rezultat compozit) la o urmărire de 12 luni (OR, 1,7; 95% CI, 1,0 până la 3,0; P = 0,05), iar utilizarea sa a fost asociată și cu hemoragie majoră (OR, 1,3; P = 1,3; .02). Terapia triplă a fost utilizată la 48% dintre pacienții cărora li s-a administrat stenturi. Tromboza stentului a fost cea mai mare la pacienții tratați cu AVK și aspirină. Incidența accidentului vascular cerebral a fost cea mai mare (8,8%) în rândul pacienților la care AVK a fost substituită cu dublă terapie antiplachetă. Studiul caz-control sugerează că tromboza stentului este mai probabilă atunci când clopidogrelul este suspendat, iar riscul de accident vascular cerebral crește atunci când AVK este retrasă după stent . Sângerarea poate apărea fie cu AVK plus aspirină sau clopidogrel, fie cu triplă terapie.

În absența unor studii clinice randomizate, controlate, atunci când terapia AVK este clar indicată (ca la un pacient cu fibrilație atrială și antecedente de accident vascular cerebral), trebuie efectuată monitorizarea frecventă a raportului de normalizare internațională (INR), dacă este posibil printr-o clinică de anticoagulare cu experiență, luând în considerare țintirea limitei inferioare a intervalului terapeutic. În mod similar, cea mai mică doză eficientă de aspirină ar trebui utilizată cu terapiile combinate. Medicii ar trebui să ia în considerare inhibitorii pompei de protoni, în special în rândul pacienților cu factori de risc sau cu antecedente de gastrită. boala ulcerului peptic sau ambele. Rolul suplimentării concomitente cu vitamina K de a obține o stabilitate mai mare a INR și, la rândul său, de a reduce riscul hemoragic necesită investigații suplimentare.

Printre pacienții cărora li se efectuează PCI, cu o mare atenție la plasarea concomitentă a stentului, ar trebui luată în considerare un BMS pentru a minimiza durata terapiei triple - de obicei 4 săptămâni, urmată de AVK plus aspirină. [86] Deși aceasta este o durată mai scurtă a aspirinei și clopidogrel decât este indicată de obicei pe baza tuturor datelor disponibile (12 luni), 4 săptămâni reprezintă durata minimă a terapiei antiplachetare duale care pare asociată cu perioada de risc de tromboză a stentului. Ori de câte ori este posibil, clinicienii ar trebui să evite terapia antitrombotică cvadrupla (HBPM, AVK, aspirina, tienopiridină), cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc foarte mare de tromboză (și un risc foarte scăzut de sângerare).

Antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa plachetare

O privire de ansamblu sistematică, folosind date la nivel de pacient, de către Boersma și colegii de muncă [87] a inclus toți cei 31.402 de pacienți care prezentau SCA NSTE înrolați în studiile cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, randomând 1000 de pacienți. În general, a existat o scădere absolută semnificativă de 1,2% a incidenței decesului sau IM la 5 zile (5,7% față de 6,9%), o reducere relativă foarte semnificativă de 16% a șanselor de deces sau IM (OR, 0,84; 95% CI, 0,77 până la 0,93, P = 0,0020) -7 (Fig . Boersma și asociații, într-o meta-analiză a trei studii [88] (Captură, [89] PRISM-PLUS, [90] PURSUIT), [91] a demonstrat, de asemenea, un efect convingător al inhibitorilor GP IIb/IIIa asupra prognosticului la pacienți înainte de a fi supuși procedurilor coronariene, după ce au suferit proceduri coronariene sau la persoanele care nu au primit proceduri coronariene. Mai recent, studiul ACUITY [92] anchetatorii au testat o strategie de administrare a inhibitorului GP IIb/IIIa în amonte versus întârziat (rezervat pentru PCI).

Deși a existat mai puține sângerări majore asociate cu utilizarea întârziată (4,9% față de 6,1%; P = 0,009), această strategie nu s-a dovedit a fi neinferioară unei strategii de utilizare în amonte în ceea ce privește compozitul ischemic de deces la 30 de zile, IM sau revascularizare neplanificată pentru ischemie (7,9% vs.; 2% RR7, 9%; 0,97 până la 1,29; P = 0,044). Studiul EARLY-ACS [93] a comparat o strategie de administrare precoce de rutină a eptifibatidei cu administrarea provizorie întârziată la 9492 de pacienți cu NSTE-ACS atribuiți unei strategii invazive . Obiectivul principal compozit de deces, IM, ischemie recurentă care necesită revascularizare urgentă sau apariția unei complicații trombotice în timpul PCI care a necesitat tratament cu eptifibatidă „de salvare” la 96 de ore a fost observat la 9,3% dintre pacienții din grupul cu eptifibatidă precoce și 10% în grupul cu întârziere (OR, 0,80%; P = .23). La 30 de zile, rata decesului sau IM a fost de 11,2% și 12,3%, respectiv (OR, 0,89; 95% CI, 0,79 până la 1,01; P = 0,08). Administrarea precoce a eptifibatidei a fost asociată cu rate mai mari de sângerare și transfuzie de celule roșii.

Farmacoterapia dirijată de trombocite emergente

Dezvoltarea farmacoterapiei direcționate pe trombocite, cu proprietăți optimizate pentru a include o inhibare mai puternică a trombocitelor , precum și farmacodinamică cu debut rapid și cu compensare rapidă se desfășoară rapid. Unul sau mai mulți agenți sunt pregătiți să intre în arena îngrijirii pacienților în viitorul apropiat.

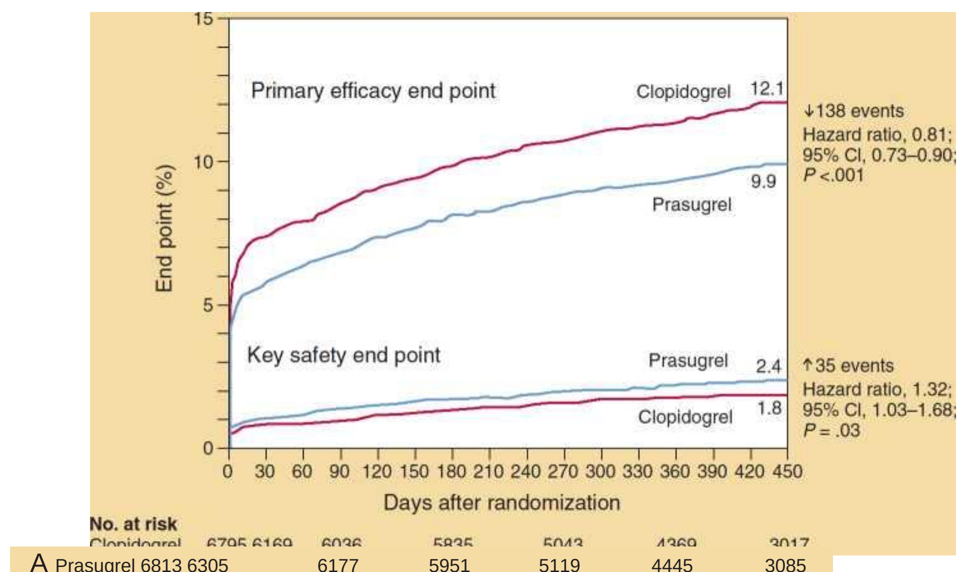
Prasugrel, un antagonist al receptorului P2Y12 pe bază de tienopiridină de a treia generație, a fost comparat cu clopidogrel într-un studiu efectuat pe 13 608 pacienți cu risc moderat până la înalt cu SCA programați să sufere ICP. [94] Obiectivul principal de eficacitate al decesului din cauze cardiovasculare, IM nonfatal sau nonfatal

CATEGORIA	CARACTERISTICA	PREVALENTA/ RATA EVENIMENTULUI	COSA RAPPORTULUI	*P* FOR INTERACȚIUNEA
Varsta (ani)	<60	(35%/7,3%)	0,86	.10
	60-69	(30%/11,1%)	0,91	
	>70	(35%/15,5%)	0,96	
Sex	Femeie	(35%/11,1%)	1,15	<.0001
	Bărbat	(65%/11,3%)	0,81	
Regiune	Europa de Vest	(29%/10,6%)	0,92	.46
	Europa de Sud	(11%/12,2%)	0,92	
	Europa de Est	(16%/12,4%)	0,97	
	America de Nord	(32%/11,3%)	0,85	
	America de Sud	(4%/12,3%)	0,86	
Diabet	Nu	(78%/10,6%)	0,93	,48
	Da	(22%/13,7%)	0,88	
Fumat	Nu	(38%/11,1%)	0,93	,43
	Fost	(33%/12,1%)	0,87	
	Actual	(29%/10,4%)	0,96	
MI anterior	Nu	(66%/10,1%)	0,92	,74
	Da	(34%/13,4%)	0,92	
Insuficienţă cardiacă	Nu	(90%/10,6%)	0,92	,69
	Da	(10%/16,6%)	0,86	
CABG anterioară	Nu	(88%/11,1%)	0,90	.20
	Da	(12%/12,2%)	1.03	
PCI anterior	Nu	(88%/11,4%)	0,92	,48
	Da	(12%/10,3%)	0,85	
Depresia ST	Nu	(44%/8,9%)	0,83	,057
	Da	(56%/13,1%)	0,98	
SBP*	<120	(23%/12,2%)	0,85	.19
	120-139	(33%/12,3%)	0,80	
	>140	(44%/12,1%)	0,97	
ritm cardiac*	<80	(66%/11,8%)	0,86	,50
	>80	(34%/13,0%)	0,92	
CK-MB '	<1 LSN	(54%/9,6%)	0,94	,55
	>1 LSN	(46%/14,1%)	0,98	
Toate				

Glicoproteina IIb/IIIa mai bine I — Placebo/control mai bine eu

0,5 — 1.0 — 2.0

FIGURA 20-7 Privire de ansamblu sistematică a studiilor clinice incluzând pacienți cu SCA cărora li se administrează antagonişti ai receptorilor trombocitar GPIIb/IIIa. Există o consecvență a beneficiilor în mai multe subgrupuri de pacienți și clinice. CABG, bypass coronarian; PCI, intervenție coronariană percutanată; SBP, tensiune arterială sistolica; CK-MB, bandă relativă kinază-miocardică. *(De la Harrington RA, Becker RC, Cannon CP și colab.: Terapia antitrombotică pentru sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Ghid de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. Chest 2008; 133:670S-707S.)*



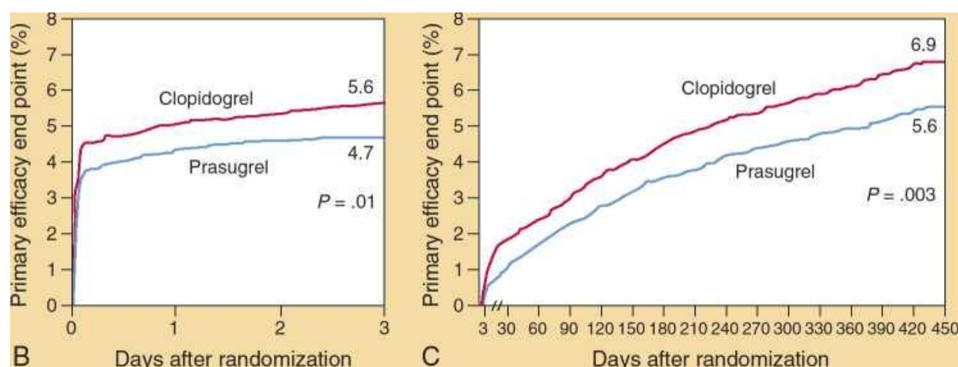


FIGURA 20-8 Obiectivele principale de eficacitate și siguranță pentru pacienții tratați cu clopidogrel și prasugrel în Studiul TRITON-TIMI 38 **(A)** . Obiectivul principal de eficacitate de la randomizare până la ziua 3 **(B)** și de la 3 zile la 15 luni **(C)** este de asemenea prezentat. *(De la Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.)*

accidentul vascular cerebral a apărut la 12,1% dintre pacienții cărora li sa administrat clopidogrel și la 9,9% dintre cei cărora li s-a administrat prasugrel (HR, 0,81; 95% CI, 0,73 până la 0,90; *P* < 0,001). Reduceri semnificative ale ratelor de IM (9,7% vs. 7,4%; *P* < 0,001), revascularizare urgentă a vasului țintă (3,7% vs. 2,5%; *P*< 0,001) și tromboza de stent (2,4% vs.

I. 1%; *P* < 0,001) la pacienţii randomizaţi la clopidogrel au fost de asemenea observate. Sângerare majoră (1,8% vs. 2,4%); HR, 1,32) și sângerări fatale (0,1% vs. 0,4%) au apărut cu o frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat prasugrel (Fig. 20-8 ; Tabelul 20-4). O analiză post-hoc nu a evidențiat nici un beneficiu, fie un potențial rău de la prasugrel în comparație cu tratamentul cu clopidogrel la trei subgrupuri de pacienți: pacienți cu vârsta peste 75 de ani (fără beneficiu clinic net); pacienți cu greutatea corporală mai mică de 60 kg (fără beneficiu clinic net); și pacienți cu antecedente de evenimente cerebrovasculare (accident vascular cerebral ischemic anterior sau atac ischemic tranzitoriu) (prejudiciu net).

În procesul PLATO, [94a] 18.624 de pacienți cu ST și NSTE SCA au fost randomizați pentru a primi ticagrelor (doză de încărcare 180 mg, 90 mg de două ori pe zi după aceea) sau clopidogrel (doză de încărcare 300 600 mg, 75 mg pe zi după aceea). La 12 luni, obiectivul principal constând dintr-un compus de deces din cauze vasculare, IM sau accident vascular cerebral a avut loc la 9,8% și

II. 7%, respectiv, dintre pacienții tratați cu ticagrelor și clopidogrel, (HR, 0,84%; 95% CI, 0,77 până la 0,92; *P* < 0,001). Rata deceselor din cauze vasculare a fost redusă cu ticagrelor (4,5% vs. 5,9% cu clopdogrel; *P* < 0,001). Ticagrelor a fost asociat cu o rată mai mare de sângerare majoră non-CABG (4,5% vs. 3,8%; *P* = 0,03)

SCH530348 este un analog 3-fenilpiridină complet sintetic al produsului natural himbacină. Este un inhibitor puternic și selectiv al receptorului PAR-1, blocând activarea trombocitelor mediată de trombină. După administrare orală, se absoarbe rapid cu biodisponibilitate ridicată. Este metabolizat și eliminat pe cale biliar-gastrointestinală și prezintă un timp de înjumătățire terminal de 126 până la 129 ore.

În studiul TRA-PCI [95] 1030 de pacienți supuși ICP neurgent sau angiografie coronariană cu PCI planificată au fost randomizați la SCH530348 (doză de încărcare de 10 mg, 20 mg sau 40 mg) sau placebo potrivit. Pacienților cărora li s-a efectuat ulterior PCI li sa atribuit o doză de întreținere de 0,5 mg, 1,0 mg sau 2,5 mg pe zi, timp de 60 de zile. Obiectivul principal, TIMI majoră plus sângerare minoră a apărut la 1,6%, 2,5% și, respectiv, 4,0%, care au primit 10 mg, 20 mg și 40 mg, comparativ cu 3,3% dintre pacienții cărora li sa administrat placebo (valoarea *P* pentru tendință = 0,5786). Sângerarea majoră TIMI plus minoră în timpul fazei de întreținere a fost raportată la 2,2%, 3,6% și 2,9% la pacienții care au primit 0,5 mg, 1,0 mg și, respectiv, 2,5 mg (valoarea *P pentru tendință = 0,7561).*

TABLE 20—4 TRITON-TIMI 38 Study: Hemorrhage-Related Endpoints

End Point	Prasugrel (N = 6741)	Clopidogrel (N = 6716)	Hazard Ratio (95% CI)	*P* Value for Prasugrel
	No. of patients (%)			
Non-CABG-related TIMI major bleeding (key safety end point)	146 (2.4)	111 (1.8)	1.32 (1.03-1.68)	0.03
Related to instrumentation	45 (0.7)	38 (0.6)	1.18 (0.77-1.82)	0.45
Spontaneous	92 (1.6)	61 (1.1)	1.51 (1.09-2.08)	0.01
Related to trauma	9 (0.2)	12 (0.2)	0.75 (0.32-1.78)	0.51
Life-threatening*	85 (1.4)	56 (0.9)	1.52 (1.08-2.13)	0.01
Related to instrumentation	28 (0.5)	18 (0.3)	1.55 (0.86-2.81)	0.14
Spontaneous	50 (0.9)	28 (0.5)	1.78 (1.12-2.83)	0.01
Related to trauma	7 (0.1)	10 (0.2)	0.70 (0.27-1.84)	0.47
Fatal[1]	21 (0.4)	5 (0.1)	4.19 (1.58-11.11)	0.002
Nonfatal	64 (1.1)	51 (0.9)	1.25 (0.87-1.81)	0.23
Intracranial	19 (0.3)	17 (0.3)	1.12 (0.58-2.15)	0.74
Major or minor TIMI bleeding	303 (5.0)	231 (3.8)	1.31 (1.11-1.56)	0.002
Bleeding requiring transfusion**	244 (4.0)	182 (3.0)	1.34 (1.11-1.63)	<0.001
CABG-related TIMI major bleeding•	24 (13.4)	6 (3.2)	4.73 (1.90-11.82)	<0.001

The data shown are for patients who received at least one dose of the study drug and for end points occurring within 7 days after the study drug was discontinued or occurring within a longer period if the end point was believed by the local investigator to be related to the use of the study drug. Percentages are Kaplan-Meier estimates of the rate of the end point at 15 months. Patients could have more than one type of end point. CABG, coronary-artery bypass grafting.

•The most frequent sites of life-threatening bleeding were gastrointestinal sites, intracranial sites, the puncture site, and retroperitoneal sites.

+One patient in the clopidogrel group had a fatal gastrointestinal hemorrhage while receiving the study medication, but hemoglobin testing was not performed and, therefore, the criteria for TIMI major bleeding (including life-threatening and fatal bleeding) could not be applied and the data do not appear in this table.

"Transfusion was defined as any transfusion of whole blood or packed red cells.

•For major bleeding related to CABG, the total number of patients were all patients who had received at least one dose of prasugrel or clopidogrel before undergoing CABG: 179 and 189, respectively. The ratio is the odds ratio, rather than the hazard ratio, and was evaluated with the use of the Cochran-Mantel-Haenszel test.

INSTRUMENTE DE MĂSURARE A PERFORMANȚEI PLACHETARE ȘI REZULTATE CLINICE

O abordare specifică pacientului sau adaptată pentru gestionarea SCA recunoaște variabilitatea genotipică, fenotipică și farmacologică inerentă în terapia medicamentoasă. În timp ce studiile biomarkerilor și farmacogenetice avansate la scară largă sunt susceptibile de a caracteriza și identifica mai bine pacienții cu risc de complicații hemoragice, evenimente ischemice/trombotice recurente, eșecuri ale medicamentelor și toxicități în afara țintei, instrumente de măsurare a performanței trombocitelor, dacă sunt disponibile pentru medicii practicieni și sunt capabile să ofere informații care ar putea fi traduse în mod direct în sensul terapiei (96).).

Pentru pacienții cu CAD, utilitatea potențială a măsurării funcției trombocitelor include monitorizarea terapiei antiplachetare și prezicerea rezultatelor clinice. De exemplu, deși aspirina reduce riscul de evenimente trombotice la pacienții cu risc ridicat cu aproximativ 25%, 10% până la 20% dintre pacienții tratați vor avea un alt eveniment trombotic în timpul urmăririi pe termen lung. Acești pacienți ar putea necesita terapie suplimentară direcționată către trombocite cu clopidogrel sau alți agenți. O întrebare cheie legată de această problemă este dacă testele de laborator standardizate care evaluează răspunsul trombocitelor la aspirină sau clopidogrel pot prezice „rezistența” clinică (Tabelul 20-5).

Corelarea măsurilor performanței trombocitelor cu rezultatele clinice

Studiile care încearcă să coreleze măsurile funcției trombocitelor și atenuarea acesteia cu terapiile medicamentoase cu rezultatele clinice s-au concentrat adesea pe o cale de semnalizare a receptorilor sau pe reactivitatea la agoniști (activare sau agregare). Cel mai frecvent, funcția trombocitelor a fost măsurată prin gradul de agregare ca răspuns la o concentrație specifică de agonist, dar interacțiunile trombocite-fibrină au fost de asemenea măsurate, la fel ca activarea trombocitelor prin măsuri de trombocite și P-selectină solubilă, metaboliți ai tromboxanului urinar și alți markeri. Aceste măsuri au fost utilizate în primul rând pentru a evalua relațiile dintre funcția trombocitară și tromboza stentului sau evenimentele cardiace adverse majore (MACE) la pacienții tratați cu PCI.

Numărul total de pacienți studiați în cadrul investigațiilor concepute special pentru a lega variabilitatea răspunsului ex vivo de rezistența clinică (rezultatul) este modest. [97-116]

Grupul de lucru al Societății Internaționale pentru Tromboză și Hemostază privind rezistența la aspirină [117] a declarat că o definiție semnificativă din punct de vedere clinic a rezistenței ar trebui să se bazeze pe date care leagă testele de laborator dependente de terapie cu rezultatele clinice. Grupul a remarcat, de asemenea, că tratamentul corect, dacă este cazul, al rezistenței la aspirină este necunoscut, având în vedere că niciun studiu nu a abordat eficacitatea clinică a modificării terapiei bazate în special pe constatările de laborator ale rezistenței. În afară de studiile clinice, pe care grupul le-a încurajat cu fermitate, în prezent nu este adecvat să se testeze pacienții pentru rezistența la aspirină sau clopidogrel sau să se schimbe terapia pe baza unor astfel de teste.

Un studiu clinic conceput pentru a investiga rezistența antiplachetă ar necesita suficientă putere pentru a răspunde la două întrebări cheie:

1. Care test simplu, ieftin, reproductibil și rapid al funcției trombocitelor (sau combinația de teste) prezice cel mai bine rezultatele clinice ale terapiei antiplachetare

Funcţie	Avantaje	Dezavantaje	Prezice rezultate?	Capabil să monitorizeze: Aspirină	Tienopiridine	Inhibitori GP IIb/IIIa
Timp de sângerare	In vivo, fiziologic	Nespecific, nesensibil, cicatrici, CV ridicat de interoperator	Nu	Nu	Nu	Nu
PFA-100	Simplu, rapid, mic volumul probei, fără preparare, analiză de sânge integral	Nicio ajustare a instrumentului, depinde vWF, Hct	Da	Da	NR	NR
Agregaţia trombocitar-n						
agregometria trombocitară: turbidimetric	„Aur" istoric standard"	Reproductibilitate variabilă, scumpă, volumul probei, pregătirea probei, consumatoare de timp	Da	Da* *	da *	Da
agregometria trombocitară: impedanta	Test de sânge integral	Volum mare de probă scumpe, probă pregătire, consumatoare de timp	Da	Da*	da *	Da
Verificați acum	Simplu, rapid, POC; mic volumul probei, fără pregătire a probei, test de sânge integral	Fără ajustare a instrumentelor	Da	da *	da §	Da [11]
Lucrări de trombocite	Pregătire mică a probei, test de sânge integral	Nu bine studiat	Nu	Da*	da *	Da
Con de impact și analizor de plăci	Simplu, rapid, POC, mic volumul probei, forfecare mare, sânge integral test	Nu este disponibil pe scară largă	Nu	Da*	da *	NR
Tromboelastograma	POC, test de sânge integral, formarea cheagurilor de trombocite și datele de	Studii limitate	Da	Da*	da *	Da
Suprafața trombocitelor P-selectină, GP activată la suprafață plachetar IIb/IIIa, agregate plachetare leucocitare	Volum mic de probă, test de sânge integral	Pregătirea probei, costisitoare, necesită citometru în flux și personal cu experiență	Da	Da*	da *	Da
fosforilarea VASP	Volum mic de probă, test de sânge integral, P2Y12-dependent	Pregătirea probei, costisitoare, necesită citometru în flux și personal cu experiență	Da	Nu	Da	Nu
Derivat din trombocite microparticule	Volum mic de probă, test de sânge integral	Pregătirea probei, costisitoare, necesită citometru în flux și personal cu	Nu	Nu	Nu	Nu
Tromboxanul seric B_2	dependent de COX-1	Indirect, nu specific trombocitelor	Nu	Da	Nu	Nu
11-dehidro- urinar tromboxan B_2	dependent de COX-1	Indirect, nu specific trombocitelor, asupra funcției renale	Da	Da	Nu	Nu
CD40 solubil în plasmă ligand	Majoritatea ligandului CD40 derivate din trombocite	Separarea plasmei poate provoca activarea trombocitelor	Da	Nu	Nu	Nu
Plasma GP V	Specific trombocitar	Separarea plasmei poate provoca activarea trombocitară, reflectă doar activarea trombocitară mediată de trombină	Nu	Nu	Nu	Nu
a -Constituenti granule**	Reflectă secreția de trombocite	Separarea plasmei poate provoca activarea trombocitelor, celulele endoteliale secretă și P-selectină	Nu	Nu	Nu	Nu

20

COX, ciclooxigenază; CV, coeficient de variație; GP, glicoproteină; Hct, hematocrit; NR, nerecomandat; PFA, funcția trombocitelor analizor; POC, punct de îngrijire; VASP, fosfoproteină stimulată de vasodilatator; vWF, factorul von Willebrand.

De la Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al: Platelet function monitorizare la pacienţii cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2007;50:1822-1834.

pentru anumite persoane cu indicații specifice pentru tratament?

2. Sunt rezultatele individuale îmbunătățite atunci când tratamentul este schimbat ca răspuns la rezultatele testelor?

Un obiectiv de bază este dezvoltarea pragurilor absolute sau relative (superioare și inferioare) pentru rezultatele testelor, similare practicii de adaptare a terapiei cu warfarină în conformitate cu standardele standardizate. INR. Peisajul dezvoltării unei strategii de testare echivalente pentru terapia direcționată pe trombocite este considerabil mai complex, cu utilizarea concomitentă a mai multor medicamente cu mecanisme de acțiune diferite și platforme multiple de testare.

De asemenea, studiile clinice trebuie să investigheze, la pacienții cu rezistență cunoscută sau eșec la medicamente, sau ambele, potențialul

TABELUL 20—6 I Relația dintre răspunsul la aspirină și rezultatele clinice

Studiu	n	Pacienții	Metodă	Rezultate
Mueller [112]	100	PVD	Agregarea trombocitară (sânge integral)	Creștere cu 87% a reocluziei
Eikelboom [113]	976	CAD cu risc ridicat	11-dehidro TxB urinar 2	Creșterea IM/accident vascular cerebral/deces cu creșterea TxB 2
Gumă [114 4 15]	325	CAD stabil	Agregometria transmisiei luminii	Creștere de 3,12 ori a IM/accident vascular cerebral/deces
Chen [116]	151	PCI	RPFA	Creșterea de 2,9 ori a necrozei miocardice
Grotemeyer [111]	180	Post-CVA	Agregatele trombocite	Creșterea de 10 ori a evenimentelor vasculare

CAD, boala coronariană; CVA, accident cerebrovascular; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată; PVD, boală vasculară periferică; RPFA, analizor rapid al funcției trombocitelor; Tx, tromboxan.

De la Gurbel PA, Becker RC, Mann KG și colab: Monitorizarea funcției trombocitelor la pacienții cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2007;50:1822-1834.

beneficiul ajustării dozei sau al tratamentelor suplimentare cu profiluri farmacodinamice diferite. De exemplu, dacă un pacient cu CAD suferă un eveniment în timp ce ia deja aspirină, ar putea fi mai eficient să crești doza de aspirină, să adaugi un agent de tienopiridină pentru prevenirea secundară suplimentară sau ambele, mai degrabă decât să înlocuiești pur și simplu medicamentele.

Variabilitatea răspunsului la aspirină

Mai multe studii [111, 112] a sugerat o relație între reactivitatea plachetară mare în rândul pacienților care primesc aspirină și un risc crescut de evenimente vasculare (Tabelul 20-6). La pacienții înscriși în studiul HOPE, Eikelboom și colegii [113, 118] a arătat o relație între 11-dehidrotromboxanul B2 urinar ridicat niveluri, o măsură a trombocitului trombocitar A 2 generație și riscul de evenimente ischemice ulterioare. Chen și colegii [116] a arătat o relație între reactivitatea trombocitară mare măsurată prin Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA și mionecroza periprocedurală la pacienții supuși ICP. Impactul clinic potențial al variabilității răspunsului la aspirina a fost evaluat în studiul CHARISMA. [118] 11-dehidrotromboxanul urinar fi 2 concentrațiile au fost măsurate la 3261 de pacienți tratați cu aspirină la cel puțin 1 lună după ce au fost randomizați pentru a primi placebo sau clopi dogrel; Generarea de tromboxan în cel mai înalt quartil a fost asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral, IM sau deces cardiovascular în comparație cu cel mai mic quartila (hazard ratio ajustat, 1,66; 95% CI, 1,66; 95% DI, 1,06 până la 2,61; $P = 0{,}003$). Randomizarea la clopidogrel nu a redus riscul de risc cardiovascular la pacienții din cea mai mare cuartilă a 11-dehidrotromboxanului fi 2.

Folosind agregometria transmisiei luminii (LTA), Gum și colegii săi au evaluat relația dintre rezistența la aspirină și rezultatul compozit al decesului, IM sau accident vascular cerebral pe o perioadă medie de 1,8 ani de urmărire la 326 de pacienți cu CAD stabilă care au luat 325 mg de aspirină timp de > 1 săptămână înainte de înscriere. [114, 115] În total, 5,2% dintre pacienți au fost considerați rezistenți la aspirină (> 70% agregare medie ca *răspuns* la 10 (imol/L ADP și > 20% agregare după incubare cu 0,5 mmol/L acid arahidonic) . .03), dar relațiile dintre rezistența la aspirină (ca variabilă categorică sau continuă) și - evenimentele clinice componente nu au fost semnificative statistic După ajustarea pentru mai mulți factori de risc, rezistența la aspirină a fost un predictor independent al evenimentelor adverse pe termen lung.

Folosind analizorul PFA-100 pentru a măsura inhibarea trombocitelor mediată de aspirina, mai multe studii au raportat rate crescute de evenimente la pacienții cu profil de rezistență la aspirină. [119, 120] Această metodă are însă câteva limitări, inclusiv o corelație slabă cu alte măsuri ale performanței trombocitelor și dependența de nivelul și activitatea factorului von Willebrand și numărul de trombocite. Metoda PFA-100 folosește, de asemenea, colagen și epinefrină ca agoniști, niciunul dintre acestea nu este specific pentru activitatea COX-1, ținta aspirinei. O limitare majoră a tuturor studiilor publicate despre rezistența la aspirină este lipsa măsurătorilor seriale ale funcției trombocitelor, mai ales că gradul de rezistență la aspirină poate fluctua în timp și poate fi afectat de doza de aspirină. [121, 122] Deși nu a fost investigată o strategie de dozare a aspirinei specifică pacientului sau adaptată pe baza parametrilor de măsurare a trombocitelor, studiul CURRENT OASIS 7 poate oferi informații valoroase. [123]

Variabilitatea răspunsului la clopidogrel

Studiile publicate care investighează asocierea dintre reactivitatea trombocitelor la ADP (indicativ al răspunsului la clopidogrel) și apariția evenimentelor ischemice au implicat pacienți supuși PCI, majoritatea utilizând măsurarea LTA a funcției trombocitelor (Tabelul 20-7). [97-100.102.104.106.108] Aceste studii cu populații în general mici au raportat legături între inhibarea trombocitară indusă de clopidogrel, - reactivitatea trombocitară post-tratament, mionecroza periprocedurală, tromboza stentului și evenimentele ischemice recurente.

Matetzky și colegii săi au examinat 60 de pacienți consecutivi cu IM supuși PCI primară cu stenting, [98] toți au primit clopidogrel, aspirină și eptifibatidă. Zece pacienți consecutivi supuși angioplastiei primare fără stent și fără clopidogrel au fost martorii. A fost determinată agregarea trombocitelor prin LTA ca răspuns la 5 p mol/L ADP și 10 i mol/L epinefrină și prin analiza de con și placă(let) exprimată ca procent de acoperire a suprafeței de trombocite și dimensiunea medie a agregatelor legate la suprafață. Atunci când pacienții tratați au fost grupați în cuartile prin reducerea procentuală a agregării induse de ADP în ziua 6 față de linia de bază (înainte de administrarea clopidogrelului), răspunsurile au variat de la o agregare medie de 103% din valoarea inițială în primul cuartil (considerat rezistent la clopidogrel) la doar 33% din valoarea de bază a grupului $P <$ a patra linie 1. Această variabilitate a persistat pentru agregarea indusă de epinefrină și măsurătorile mărimii agregatelor. Pe parcursul a 6 luni de urmărire, 7 dintre cele 8 evenimente cardiace majore au avut loc în grupul rezistent la clopidogrel; 40% dintre pacienții din primul quartil au avut un alt eveniment ischemic. Nu s-a raportat nicio corelație între inhibarea trombocitară măsurată de dispozitivul con și plăci (lasă) și rezultatele clinice.

În studiul CLEAR-PLATELETS, agregarea indusă de ADP a fost măsurată în serie timp de 18 până la 24 de ore la 120 de pacienți supuși stentului tratați cu 300 sau 600 mg de clopidogrel sau cu eptifibatidă. [103] Pacienții cu IM conform eliberării de creatin kinazei-MB au avut o reactivitate medie a trombocitelor semnificativ mai mare la ADP în comparație cu pacienții fără IM, ceea ce sugerează un prag de agregare medie a trombocitelor care ar putea fi folosit ca punct de referință pentru studii viitoare.

Relația dintre reactivitatea trombocitelor și tromboza stentului a fost, de asemenea, investigată, majoritatea studiilor raportând că

TABLE 20-7 Relation of Platelet Reactivity to ADP/Clopidogrel Nonresponsiveness to Clinical Outcomes

Study	n	Results	Clinical Relevance
Matetzky	60	Clopidogrel nonresponsiveness; STEMI patients loaded with clopidogrel	Ischemic events (6 m)
Geisler	379	T Pre-procedural platelet aggregation, CAD patients loaded with clopidogrel	Ischemic events (3 m)
Gurbel	192	T Post-procedural platelet aggregation, patients loaded with clopidogrel at time of elective PCI	Ischemic events (6 m)
Gurbel	120	T Periprocedural mean platelet aggregation; patients loaded with clopidogrel at time of elective PCI ± eptifibatide	In-hospital post-PCI myonecrosis, inflammation marker release
Bliden	100	T Pre-procedural platelet aggregation; patients on maintenance clopidogrel therapy pre-elective PCI	Ischemic events (12 m)
Cuisset	106	T Pre-procedural platelet aggregation; NSTEMI ACS patients treated with clopidogrel pre-PCI	Ischemic events (1 m)
Lev	120	Clopidogrel and aspirin nonresponsiveness; patients loaded with clopidogrel immediately after elective PCI	In-hospital post-PCI myonecrosis
Hochholzer	802	T Pre-procedural platelet aggregation; patients treated with clopidogrel pre-elective PCI	Ischemic events (1 m)
Barragan	36	T P2Y12 reactivity ratio by VASP-P measurement	Stent thrombosis
Gurbel	120	T P2Y12 reactivity ratio by VASP-P measurement, platelet aggregation, and ADP-stimulated GP IIb/IIIa expression	Stent thrombosis
Ajzenberg	49	T Shear-induced platelet aggregation	Stent thrombosis
Wong	264	i Platelet inhibition by VerifyNow P2Y12 assay	Stent thrombosis
Buonamici	804	T Post-treatment platelet aggregation	Stent thrombosis

From Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al: Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007;50:1822-1834.

Activitatea trombocitară post-tratament determinată prin diferite metode este asociată cu tromboza stentului. [102.107-110] Cu toate acestea, măsurile raportate au variat foarte mult la pacienții cu și fără tromboză. Studiile ulterioare oferă un sprijin puternic asocierii dintre reactivitatea trombocitară mare post-tratament la ADP și apariția evenimentelor ischemice post-stenting. Hochholzer și asociații au studiat 802 pacienți supuși stentului tratați cu 600 mg clopidogrel și au descoperit că agregarea trombocitară după tratament peste mediana a avut un risc de 6,7 ori de apariție a evenimentelor cardiace adverse majore la 30 de zile. [101] Într-un alt studiu pe 804 pacienți supuși stentului, Buonamici și colegii au demonstrat că tromboza stentului a fost mai răspândită la pacienții cu agregare plachetară post-tratament > 70% ca răspuns la stimularea ADP 10 p mol/L. [102] O abordare specifică pacientului a dozei de încărcare a clopidogrel bazată pe fosforilarea proteinei fosfo stimulate de vasodilatator (VASP) a fost investigată într-un studiu pe 162 de pacienți de către Bonello și colegii. [124]

Indicele VASP a fost calculat la 24 de ore după o primă doză de 600 mg de clopidogrel. Toți pacienții cu un indice VASP peste 50% au fost apoi repartizați aleatoriu într-un grup de control (PCI efectuată fără clopidogrel suplimentar sau un grup care a primit până la 3 600 mg boală suplimentare administrate la 24 de ore, cu scopul de a obține un indice VASP sub 50 %). Opt evenimente adverse majore au fost înregistrate în timpul urmăririi de 30 de zile - fără evenimente în grupul direcționat de VASP.

Variabilitatea răspunsului la antagonist al receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Studiul GOLD a raportat o relație între inhibarea funcției trombocitelor și MACE. Studiul a inclus 500 de pacienți supuși PCI și a folosit testul VerifyNow GP IIb/IIIa. [125] În total, 25% dintre pacienți nu au obținut o inhibare trombocitară > 95% la 10 minute după administrarea unui inhibitor GP IIb/IIIa. Acești pacienți au avut o incidență semnificativ mai mare a MACE (14,4% față de 6,4% pentru pacienții cu inhibiție > 95%; $P = 0{,}006$). În analiza multivariată, inhibarea trombocitelor > 95% la 10 minute după administrarea inhibitorului GP IIb/IIIa a fost asociată în mod independent cu un risc cu 50% mai mic de MACE.

RĂSPUNSUL PLACHETAR POST-TRATAMENT ȘI EVENIMENTE ISCHEMICE PE TERMEN LUNG

Există dovezi preliminare pentru un potențial prag de reactivitate a trombocitelor, măsurat prin LTA după stimularea ADP, care este asociat cu un risc crescut de evenimente ischemice post descărcare după PCI. În studiul PREPARE POST-STENTING, prima investigație care leagă reactivitatea trombocitară înaltă post-tratament la ADP și apariția evenimentelor ischemice post-descărcare, un prag de aproximativ 50% agregare periprocedurală a trombocitelor ca răspuns la 20 p mol/L ADP a fost asociată cu apariția evenimentelor ischemice în perioada de urmărire. [97] În mod similar, într-un alt studiu, aproximativ 40% agregare trombocitară ca răspuns la 20 p mol/L ADP a fost asociată cu apariția trombozei stentului. [105] Într-un al treilea studiu efectuat de același grup, un prag de aproximativ 40% agregare trombocitară preprocedurală ca răspuns la 5 |imol/L ADP în rândul pacienților cărora li s-a administrat terapie pe termen lung cu clopidogrel și aspirină înainte de a fi supuși stentului a fost asociat cu apariția evenimentelor ischemice în următoarele 12 luni. [108] Ultimul studiu sugerează utilitatea potențială a unei măsurători a reactivității plachetare pre-PCI ca marker potențial al evenimentelor ischemice pe termen lung. Momentul și metoda de măsurare a funcției trombocitelor care se corelează cel mai bine cu rezultatele pacientului sunt în curs de investigare.

Datele disponibile pot oferi un nivel „testabil” al reactivității trombocitelor după tratament pentru studii viitoare, similar cu intervalele INR stabilite pentru terapia cu warfarină. Datele disponibile sugerează că o protecție adecvată împotriva evenimentelor ischemice cu aspirina și terapia cu clopidogrel poate fi obținută prin niveluri scăzute până la moderate de reactivitate trombocitară post-tratament la majoritatea pacienților. Aceste descoperiri au implicații asupra riscurilor de sângerare, precum și în timpul terapiei antiplachetare duale, care pot însoți niveluri semnificativ scăzute de

reactivitate a plăcii post-tratament . În prezent, relația dintre sângerare și nivelurile de agregare indusă de ADP este necunoscută. Vor fi necesare studii viitoare pentru a determina dacă există o „fereastră terapeutică” pentru agenții antiplachetari orali, asemănătoare INR-ului utilizat pentru a determina parametrii de eficacitate și siguranță pentru terapia cu warfarină.

REZUMAT

Contribuția trombocitelor la inițierea, progresia și exprimarea clinică a bolii coronariene aterotrombotice pentru a include SCA este incontestabilă. Decenii de cercetare, împreună cu studiile clinice la scară largă, susțin dovezile de beneficiu, dar subliniază în mod similar importanța caracteristicilor pacientului în determinarea riscului de evenimente hemoragice. Dezvoltarea antagoniștilor trombocitari din ce în ce mai puternici va restrânge potențial fereastra de siguranță pentru farmacoterapiile combinate și va introduce un nou domeniu de tulburări vasculare dobândite care decurg din repararea mediată de trombocite.

REFERINȚE

1. Kleiman NS, Freedman JE, Tracy PB și colab.: Trombocite: biologie de dezvoltare, fiziologie și platforme translatable pentru investigații preclinice și dezvoltare de medicamente. Trombocitele 2008;19:239-251.
2. Clarke MC, Savill J, Jones DB și colab.: Moartea megacariocitelor compartimentate generează - trombocite funcționale angajate în moartea independentă de caspază. J Cell Biol 2003;160:577-587.
3. Kaluzhny Y, Ravid K: Rolul proceselor apoptotice în biogeneza trombocitelor. Acta Haema tol 2004;111:67-77.
4. Shim MH, Hoover A, Blake N și colab.: Profilul de expresie genică al celulelor CD34+CD38lo umane primare care se diferențiază de-a lungul liniei megacariocite. Exp Hematol 2004;32:638-648.
5. Macaulay IC, Tijssen MR, Thijssen-Timmer DC și colab: Profilul comparativ al expresiei genice a megacariocitelor și eritroblastelor diferențiate in vitro identifică noi proteine activatoare și inhibitorii ale membranei plachetare. Blood 2007;109:3260-3269.
6. McRedmond JP, Park SD, Reilly DF și colab.: Integrarea proteomicei și a genomicii în trombocite: un profil al proteinelor plachetare și al genelor specifice trombocitelor. Mol Cell Proteomics 2004;3:133-144.
7. Buckwalter JA, Blythe WB, Brinkhous KM: Efectul trombocitelor din sânge asupra utilizării protrombinei a plasmei de câine și uman. Am J Physiol 1949;159:316-321.
8. Bouchard BA, Catcher CS, Thrash BR și colab.: Receptorul-1 de protează celulară efectoră, o proteină de membrană dependentă de activarea trombocitelor, reglează generarea de throm bin catalizată de protrombinază. J Biol Chem 1997;272:9244-9251.
9. Brummel KE, Paradis SG, Branda RF și colab.: Praguri de anticoagulare orală. Circula tion 2001;104:2311-2317.
10. Monroe DM: Trombocitele și generația de trombină. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1381-1389.
11. Becker RC, Andreotti F: Preoteomica, metabolomica și celulele progenitoare în sindroamele coronariene acute. J Thromb Thrombolysis 2006;22:85-88.
12. Weiss HJ: Fiziologia trombocitelor și anomalii ale funcției trombocitelor (prima din două părți). N Engl J Med 1975;293:531-541.
13. Carvalho D, Savage CO, Black CM și colab.: Autoanticorpii IgG pentru celulele antiendoteliale de la pacienții cu sclerodermie induc aderența leucocitelor la celulele endoteliale vasculare umane in vitro. Inducerea expresiei moleculei de adeziune și implicarea citokinelor derivate din endoteliu. J Clin Invest 1996;97:111-119.
14. Dubois C, Panicot-Dubois L, Gainor JF și colab: Activarea trombocitelor inițiată de trombină in vivo este independentă de vWF în timpul formării trombului într-un model de leziune cu laser. J Clin Invest 2007;117:953-960.
15. Brass EP, Forman WB, Edwards RV și colab: Formarea fibrinei: Rolul complexului monomer de fibrinogen fibrinogen. Thromb Haemost 1976;36:37-48.
16. Clemetson JM, Polgar J, Magnenat E și colab.: Glicoproteina VI a receptorului de colagen trombocitar este un membru al superfamiliei imunoglobulinelor strâns înrudit cu FcalphaR și receptorii ucigași naturali. J Biol Chem 1999;274:29019-29024.
17. Greco NJ, Jamieson GA: Căi de afinitate înaltă și moderată pentru activarea trombocitelor indusă de alfa-trombină. Proc Soc Exp Biol Med 1991;198:792-799.
18. Seiler SM, Goldenberg HJ, Michel IM și colab.: Căi multiple de activare a trombocitelor induse de trombină diferențiate prin desensibilizare și un inhibitor de exozit de trombină. Biochem Biophys Res Commun 1991;181:636-643.
19. Coughlin SR, Vu TK, Hung DT și colab.: Caracterizarea unui receptor funcțional de trombină . Probleme și oportunități. J Clin Invest 1992;89:351-355.
20. Dale GL: Trombocitele acoperite: O componentă emergentă a răspunsului procoagulant. J Thromb Haemost 2005;3:2185-2192.
21. Moers A, Nieswandt B, Massberg S, et al: G13 este un mediator esențial al activării trombocitelor în hemostază și tromboză. Nat Med 2003;9:1418-1422.
22. Holmsen H, Day HJ: Selectivitatea reacției de eliberare a trombocitelor indusă de trombină: localizarea subcelulară a constituenților eliberați și reținuți. J Lab Clin Med 1970;75:840-855.
23. Holmsen H, Robkin L, Day HJ: Efectele antimicinei A și 2-deoxiglucozei asupra secreției în trombocitele umane. Inhibarea diferențială a secreției de hidrolaze acide și nucleotid de adenină. Biochem J 1979;182:413-419.
24. Kenney DM, Chao FC: Inhibitorii microtubulilor modifică secreția beta-glucuronidazei de către trombocitele din sânge uman: Implicarea microtubulilor în reacția de eliberare II. J Cell Physiol 1978;96:43-52.
25. Deuel TF, Keim PS, Farmer M, și colab.: Secvența de aminoacizi a factorului plachetar uman 4. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:2256-2258.
26. Heldin CH, Westermark B: Factorul de creștere derivat din trombocite: trei izoforme și două tipuri de receptori. Trends Genet 1989;5:108-111.
27. Wenger RH, Wicki AN, Walz A și colab.: Clonarea cADN-ului care codifică peptida III de activare a țesutului conjunctiv dintr-o bibliotecă de expresie lambda gt11 derivată din trombocite umane. Blood 1989;73:1498-1503.
28. Rand MD, Kalafatis M, Mann KG: Factorul de coagulare a trombocitelor Va: fosfoproteina trombocitară secretorie majoră. Blood 1994;83:2180-2190.
29. Viskup RW, Tracy PB, Mann KG: The isolation of human platelet factor V. Blood 1987;69:1188-1195.
30. Schwarz HP, Heeb MJ, Wencel-Drake JD și colab.: Identificarea și cuantificarea proteinei S în trombocite umane. Blood 1985;66:1452-1455.
31. Erickson LA, Ginsberg MH, Loskutoff DJ: Detectarea și caracterizarea parțială a unui inhibitor al activatorului de plasminogen în trombocite umane. J Clin Invest 1984; 74:1465-1472.
32. Keenan JP, Solum NO: Studii cantitative privind eliberarea de fibrinogen trombocitar de către trombină. Br J Haematol 1972;23:461-466.
33. Cruz MA, Chen J, Whitelock JL și colab.: Interacțiunea glicoproteină plachetară Ib-factorul von Willebrand activează receptorul de colagen alfa2beta1 pentru a lega colagenul: modificarea conformațională dependentă de activare a domeniului alfa2-I. Blood 2005; 105:1986-1991.
34. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R, et al: Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. Blood 2006;108:1903-1910.
35. Yap CL, Hughan SC, Cranmer SL, și colab: Interacțiuni adezive sinergice și mecanisme de semnalizare care funcționează între glicoproteina plachetar Ib/IX și integrina alfa IIbbeta 3. Studii în trombocite umane și celule ovariene de hamster chinezesc transfectate. J Biol Chem 2000;275:41377-41388.
36. Hoffman M: Un model de hemostază bazat pe celule. Thromb Haemost 2001;85: 958-965.
37. De Cristofaro R, De Candia E: Domeniile trombinei: Structura, funcția și interacțiunea cu receptorii plachetari. J Thromb Thrombolysis 2003;15:151-163.
38. Giesen PLA, Rauch U, Bohrmann B, și colab: Blood-borne tissue factor: Another view of thrombosis. Proc Nat Acad Sci USA 1999;96:2311-2315.
39. McEver RP: Interacțiuni adezive ale leucocitelor, trombocitelor și peretelui vaselor în timpul hemostazei și inflamației. Thromb Haemost 2001;86:746-756.
40. Savage B, Sixma JJ, Ruggeri ZM: Auto-asociere funcțională a factorului von Willebrand în timpul aderenței trombocitelor sub flux. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 425-430.
41. Walsh PN: Rolurile trombocitelor și ale factorului XI în inițierea coagulării sângelui de către trombină. Thromb Haemost 2001;86:75-82.
42. Knudsen JB, Bastain W, Sefton CM și colab.: Farmacocinetica ticlopidinei în timpul administrării orale cronice la voluntari sănătoși și efectele acesteia asupra farmacocineticii antipirinei. Xenobiotica 1992;22:579-589.
43. Dalvie DK, O'Connell TN: Caracterizarea noilor metaboliți dihidrotienopiridiniu și tienopiridiniu ai ticlopidinei in vitro: Rolul peroxidazelor, citocromilor p450 și monoaminooxidazelor. Drug Metab Dispos 2004;32:49-57.
44. Yoneda K, Iwamura R, Kishi H și colab.: Identificarea metabolitului activ al ticlopidinei din metaboliții in vitro de șobolan. Br J Pharmacol 2004;142:551-557.
45. Weinberger J: Efecte adverse și interacțiuni medicamentoase ale agenților antitrombotici utilizați în prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic. Drugs 2005;65:461-471.
46. Caplain H, Thebault JJ, Necciari J: Clopidogrelul nu afectează farmacocinetica teofilinei. Semin Thromb Hemost 1999;25(Suppl 2):65-68.
47. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D și colab.: Dependența de timp a inhibării trombocitelor după o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel într-o cohortă mare, neselectată de candidați pentru intervenția coronariană percutanată. Tiraj 2005;111:2560-2564.
48. Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT și colab.: Efectele inhibitoare ale trombocitelor și - farmacocinetica prasugrelului după administrarea dozelor de încărcare și de întreținere la subiecții sănătoși. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47:377-384.
49. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA și colab.: Interacțiunile a doi metaboliți majori ai prasugrelului, un agent antiplachetar tienopiridin, cu citocromii P450. Drug Metab Dispos 2006;34:600-607.
50. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD și colab: The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine promedicament, by the human carboxilesterazes 1 and 2. Drug Metab Dispos 2008;36:1227-1232.
51. Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F și colab.: Un studiu cu doze multiple de prasugrel (CS-747), un nou inhibitor de tienopiridină P2Y12, în comparație cu clopidogrel la oameni sănătoși. Br J Clin Pharmacol 2007;63:421-430.
52. Steinhubl S, Roe MT: Optimizarea inhibării plachetare P2Y12 pentru pacienții supuși PCI. Cardiovasc Drug Rev 2007;25:188-203.
53. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA și colab.: Experiența inițială cu un antagonist intravenos al receptorilor de trombocite P2Y12 la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate: Rezultatele unui studiu în două părți, de fază II, multicentric, randomizat, controlat cu placebo și activ. Am Heart J 2006;151:e681-689.
54. Husted S, Emanuelsson H, Hepinstall S și colab.: Farmacodinamica, farmacocinetica și siguranța antagonistului P2Y12 reversibil oral AZD6140 cu aspirină la pacienții cu ateroscleroză: o comparație dublu-orb cu clopidogrel cu aspirină. Eur Heart J 2006;27:1038-1047.
55. Fredrickson BJ, Turner NA, Kleiman NS, et al: Efectele abciximabului, ticlopidinei și terapiei combinate cu abciximab/ticlopidină asupra funcției trombocitelor și leucocitelor la pacienții supuși angioplastiei coronariene. Tiraj 2000;101:1122-1129.

56. O comparație a aspirinei plus tirofiban cu aspirină plus heparină pentru angina instabilă. Studiul de inhibare a receptorilor plachetar în managementul sindromului ischemic (PRISM) . N Engl J Med 1998;338:1498-1505.
57. Phillips DR, Scarborough RM: Farmacologia clinică a eptifibatidei. Am J Cardiol 1997;80:11B-20B.
58. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al: Inițierea prespitalicească a tirofibanului la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST supuși angioplastiei primare (On-TIME 2): un studiu controlat multicentric, dublu-orb, randomizat. Lancet 2008;372:537-546.
59. Ivandic BT, Kurz K, Keck F și colab.: Tirofiban optimizează inhibarea trombocitară pentru intervenția coronariană percutanată imediată în sindroamele coronariene acute cu risc ridicat. Thromb Haemost 2008;100:648-654.
60. Marzocchi A, Manari A, Piovaccari G și colab: Comparație randomizată între tirofi ban și abciximab pentru a promova rezoluția ST completă în angioplastia primară: Rezultatele angioplastiei facilitate cu tirofiban sau abciximab (FATA) în studiul infarctului miocardic cu supradenivelare ST. Eur Heart J 2008;29:2972-2980.
61. Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K și colab.: Inhibarea trombocitară imediată și reversibilă după administrarea intravenoasă a unui inhibitor peptidic al glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenției coronariene percutanate. Am J Cardiol 1995;76: 1222-1227.
62. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrilation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui Ghidul de management al pacientilor cu fibrilația atrială). lație): Dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii și Societatea pentru Ritmul Inimii. Tiraj 2006;114:e257-e354.
63. Estes NA 3rd, Halperin JL, Calkins H, et al: ACC/AHA/Physician Consortium 2008 măsuri de performanță clinică pentru adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară sau flutter atrial: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Performance Measures and the Physician Performance Measures to Development Clinical Performance Committee for Development Fibrilație): Dezvoltat în colaborare cu Heart Rhythm Society. Circulație 2008;117:1101-1120.
20 64. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al: Prevenția primară și secundară a bolii coronariene: Colegiul American al Medicilor Pieptului Ghid de practică clinică bazate pe dovezi (ediția a 8-a). Piept 2008;133:776S-814S.
65. Investigatori ISIS-2, Grupul SISoISC: Studiu randomizat cu streptokinaza intravenoasă, aspirina orală, ambele sau niciuna dintre 17.187 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut : ISIS-2. Lancet 1988;2:349-360.
66. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM și colab: Adăugarea de clopidogrel la aspirina și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 2005;352:1179-1182.
67. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al: Adăugarea de clopidogrel la aspirină la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2005;366:1607-1621.
68. Meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 2002;324: 71-86.
69. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al: Doza de aspirină pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică. JAMA 2007;297:2018-2024.
70. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 2001;345:494-502.
71. Yusuf S, Mehta S, Zhao F și colab: Efecte precoce și târzie ale clopidogrelului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Circulation 2003;107:966-972.
72. Steinhubl S, Berger P, Mann J și colab.: Terapie antiplachetă orală dublă timpurie și susținută după intervenția coronariană percutanată: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;288:2411-2420.
73. Mehta S, Yusuf S, Peters R și colab.: Efectele pretratamentului cu clopidogrel și aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate : studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358:527-533.
74. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA și colab.: Efectele dozei de aspirină atunci când este utilizată singură sau în combinație cu clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute: observații din studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE). Tiraj 2003;108:1682-1687.
75. Tolleson TR, Newby LK, Harrington RA, et al: Frecvența trombozei stent după sindroame coronariene acute (din studiile SYMPHONY și 2nd SYMPHONY). Am J Cardiol 2003;92:330-333.
76. Finn AV, Nakazawa G, Joner M și colab.: Răspunsuri vasculare la stenturile cu eluare de medicamente: importanța vindecării întârziate. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27: 1500-1510.
77. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, și colab.: Răspuns diferențial al vindecării întârziate și al inflamației persistente la locurile suprapuse de stenturi care eliberează sirolimus sau paclitaxel. Tiraj 2005;112:270-278.
78. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C și colab.: Prevalența, predictorii și rezultatele întreruperii premature a terapiei cu tienopiridină după plasarea de stent cu eliberare a medicamentului: rezultate din Registrul PREMIER. Tiraj 2006;113:2803- 2809.
79. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF și colab: Utilizarea clopidogrelului și rezultatele clinice pe termen lung după implantarea de stent cu eliberare de medicamente. JAMA 2007;297:159-168.
80. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, și colab: Prevenirea întreruperii premature a terapiei antiplachetare duale la pacienții cu stenturi de artere coronare: un aviz științific de la American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons și American Dental Association, cu reprezentare de la Colegiul American de Medicină. Tiraj 2007;115:813-818.
81. Wang TY, Robinson LA, Ou FS și colab.: Strategii antitrombotice de descărcare de gestiune în rândul pacienților cu sindrom coronarian acut anterior pe anticoagularea cu warfarină: practica medicului în registrul CRUSADE. Am Heart J 2008;155:361-368.
82. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al: Combinarea warfarinei și a terapiei antiplachetare după stentarea coronariană în Registrul global al evenimentelor coronariene acute: este sigur și eficient să utilizați un singur agent antiplachetar? Eur Heart J 2007;28:1717-1722.
83. Orford JL, Fasseas P, Melby S și colab.: Siguranța și eficacitatea aspirinei, clopidogrelului și warfarinei după plasarea stentului coronarian la pacienții cu indicație pentru anticoagulare . Am Heart J 2004;147:463-467.
84. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X și colab: Complicații hemoragice asociate cu combinații de aspirină, derivați de tienopiridină și warfarină la pacienții vârstnici după infarct miocardic acut. Arch Intern Med 2005;165: 784-789.
85. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A și colab: Siguranța și eficacitatea terapiei combinate cu warfarină antiplachetă după stentarea coronariană. Eur Heart J 2007;28:726-732.
86. Khurram Z, Chou E, Minutello R și colab.: Terapia combinată cu aspirină, clopidogrel și warfarină după stentarea coronariană este asociată cu un risc semnificativ de sângerare . J Invasive Cardiol 2006;18:162-164.
87. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet 2002;359:189-198.
88. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P și colab.: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: beneficiu precoce numai în timpul tratamentului medical, cu protecție suplimentară în timpul intervenției coronariene percutanate. Tiraj 1999;100:2045-2048.
89. Studiu randomizat controlat cu placebo de abciximab înainte și în timpul intervenției coronariene în angina instabilă refractară: Studiul CAPTURE. Lancet 1997;349: 1429-1435.
90. Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Inhibarea receptorilor plachetar în managementul sindromului ischemic la pacienții limitati de semne și simptome instabile (PRISM-PLUS) Investigatorii studiului. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.
91. Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii procesului PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: Suprimarea receptorilor utilizând terapia cu integrilină. N Engl J Med 1998;339:436-443.
92. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, și colab: Inițierea de rutină în amonte vs utilizarea selectivă amânată a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: Studiul ACUITY Timing. JAMA 2007;297:591-602.
93. Giugliano RP, White JA, Bode C și colab. pentru investigatorii timpurii ACS. Eptifibatidă provizorie precoce versus întârziată în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2009;360:2176-2190.
94. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
94a. Wallentin L, Backer RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel la pacientii cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2009;361: 1045-1057.
95. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings L, et al: Siguranța și tolerabilitatea SCH 530348 la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate non-urgente: un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 2009;373:919-928.
96. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG și colab: Monitorizarea funcției trombocitelor la pacienții cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2007;50:1822-1834.
97. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K și colab.: Reactivitatea trombocitelor la pacienți și evenimente recurente post-stenting: Rezultatele studiului PREPARE POST-STENTING. J Am Coll Cardiol 2005;46:1820-1826.
98. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Rezistența la clopidogrel este asociată cu risc crescut de evenimente aterotrombotice recurente la pacienții cu infarct miocardic acut. Circulation 2004;109:3171-3175.
99. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ și colab.: Răspunsul la medicamente cu aspirina și clopidogrel la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: rolul rezistenței duale la medicamente. J Am Coll Cardiol 2006;47:27-33.
100. Geisler T, Langer H, Wydymus M și colab.: Răspunsul scăzut la clopidogrel este asociat cu rezultatul cardiovascular după implantarea stentului coronarian. Eur Heart J 2006;27: 2420-2425.
101. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP și colab.: Impactul gradului de inhibare peri-intervențională a trombocitelor după încărcarea cu clopidogrel asupra rezultatului clinic precoce al plasării elective a stentului coronarian. J Am Coll Cardiol 2006;48:1742- 1750.
102. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A și colab: Impactul reactivității trombocitelor după administrarea de clopidogrel asupra trombozei stentului cu eluție de medicament. J Am Coll Cardiol 2007; 49:2312-2317.
103. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA și colab.: Încărcarea cu clopidogrel cu eptifibatidă pentru a opri reactivitatea trombocitelor: Rezultatele studiului privind încărcarea cu clopidogrel cu eptifibatidă pentru a opri reactivitatea trombocitelor (CLEAR PLATELETS). Tiraj 2005; 111:1153-1159.
104. Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US: Efectul clopidogrelului cu și fără eptifibatidă asupra eliberării factorului de necroză tumorală-alfa și proteinei C-reactive după stentarea electivă: Rezultatele studiului CLEAR PLATELETS 1b. J Am Coll Cardiol 2006;48: 2186-2191.
105. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al: Risc crescut la pacienții cu agregare plachetară mare care primesc terapie cronică cu clopidogrel supuși intervenției coronariene percutanate: Terapia antiplachetă actuală este adecvată? J Am Coll Cardiol 2007; 49:657-666.
106. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al: Reactivitate trombocitară înaltă după tratament a identificat respondenți scăzuti la terapia antiagregantă duală cu risc crescut de evenimente cardiovasculare recurente după stentarea pentru sindromul coronarian acut. J Thromb Haemost 2006; 4:542-549.

107. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO și colab: Rezistența la tienopiridine: detecția clinică a trombozei stentului coronarian prin monitorizarea fosforilării fosforilării fosfoproteinei stimulată de vasodilatator. Catheter Cardiovasc Interv 2003;59:295-302.
108. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W și colab.: Efectul clopidogrelului asupra reactivității trombocitelor la pacienții cu tromboză de stent: Rezultatele studiului CREST. J Am Coll Cardiol 2005;46:1827-1832.
109. Ajzenberg N, Aubry P, Huisse MG și colab: Agregarea trombocitară indusă de forfecare îmbunătățită la pacienții care suferă de tromboză subacută de stent: studiu caz-control. J Am Coll Cardiol 2005;45:1753-1756.
110. Wong G, Price M, Valencia R, et al: Măsurarea inhibării Clopidogrelului cu un test la punctul de îngrijire identifică pacienții cu risc de tromboză a stentului după intervenția coronariană percutanată. Prezentat la TCT, 23-27 octombrie 2006, Washington DC. 2006.
111. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW: Urmărirea de doi ani a răspunsului la aspirina și a nonresponderului la aspirina. Un studiu pilot care a inclus 180 de pacienți post-AVC. Thromb Res 1993;71:397-403.
112. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al: Răspunsul plachetar variabil la doze mici de AAS și riscul de deteriorare a membrelor la pacienții supuși angioplastiei arteriale periferice. Thromb Haemost 1997;78:1003-1007.
113. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI și colab.: Biosinteza tromboxanului rezistent la aspirina și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Tiraj 2002;105:1650-1655.
114. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al: Profilul și prevalența rezistenței la aspirină la pacienții cu boli cardiovasculare. Am J Cardiol 2001;88:230-235.
115. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al: O determinare prospectivă, oarbă a istoriei naturale a rezistenței la aspirină în rândul pacienților stabili cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-965.
116. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al: Rezistența la aspirina este asociată cu o incidență mare a mionecrozei după intervenția coronariană percutanată non-urgentă, în ciuda tratamentului prealabil cu clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2004;43:1122-1126.
117. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al: Rezistența la aspirină: document de poziție al Grupului de lucru privind rezistența la aspirină. J Thromb Haemost 2005;3:1309- 1311.
118. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J și colab.: Inhibarea incompletă a biosintezei tromboxanului de către acidul acetilsalicilic: determinanți și efect asupra riscului cardiovascular. Tiraj 2008;118:1705-1712.
119. Marcucci R, Paniccia R, Antonucci E și colab.: Utilitatea rezistenței la aspirină după intervenția coronariană percutanată pentru infarctul miocardic acut în prezicerea evenimentelor coronariene adverse majore de un an. Am J Cardiol 2006;98:1156-1159.
120. Poulsen TS, Jorgensen B, Korsholm L și colab.: Prevalența rezistenței la aspirină la pacienții cu infarct miocardic acut în evoluție. Thromb Res 2007;119:555-562.
121. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al: Evaluarea efectelor legate de doză ale aspirinei asupra funcției trombocitelor: Rezultatele studiului Efectul trombocitar indus de aspirina (ASPECT). Tiraj 2007;115:3156-3164.
122. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al: Dezvoltarea rezistenței la aspirină la persoanele cu accident vascular cerebral ischemic anterior. Stroke 1994;25:2331-2336.
123. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, și colab.: Design and rational of CURRENT-OASIS 7: Un studiu randomizat, 2 x 2 factorial care evaluează strategiile optime de dozare pentru clopidogrel și aspirină la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST și fără ST gestionate cu o strategie invazivă timpurie. Am Heart J 2008;156:1080-1088.
124. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al: Dozele de încărcare ajustate de clopidogrel în funcție de indicele de fosforilare a fosfoproteinelor stimulate de vasodilatator scăderea ratei de evenimente cardiovasculare adverse majore la pacienții cu rezistență la clopidogrel: un studiu prospectiv randomizat multicentric. J Am Coll Cardiol 2008;51:1404-1411.
125. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA și colab.: Inhibarea trombocitară măsurată la punctul de îngrijire se corelează cu un risc redus de eveniment cardiac advers după intervenția coronariană percutanată: Rezultatele studiului multicentric GOLD (AU-Assessing Ultegra). Circula tion 2001;103:2572-2578.
126. Ieiri I, Kimura M, Irie S și colab.: magnitudinea interacțiunii, farmacocinetica și codinamica farmacocinetică a ticlopidinei în raport cu statutul genotipic CYP2C19. Pharmacogenet Genomics 2005;15:851-859.
127. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM și colab.: Polimorfismul 5-HTTLPR are un impact asupra interacțiunilor cingulare-amigdală umană: un mecanism de susceptibilitate genetică pentru depresie. Nat Neurosci 2005;8:828-834.
128. Berglund U, Lindahl T: Debut îmbunătățit al inhibării trombocitelor cu o doză de încărcare de ticlopidină la pacienții coronarieni stabili tratați cu ASA. Int J Cardiol 1998;64:215-217.
129. Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H și colab.: Activitatea inhibitoare a trombocitelor și farmacocinetica prasugrelului (CS-747), un nou inhibitor de tienopiridină P2Y12: un studiu cu o singură doză ascendentă la oameni sănătoși. Trombocitele 2006;17:209-217.
130. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J: Farmacocinetica clopidogrelului. Semin Thromb Hemost 1999;25(Suppl 2):25-28.
131. Cattaneo M: Receptori ADP: strategii inhibitorii pentru terapia antiplachetare. Timely Top Med Cardiovasc Dis 2006;10:E22.
132. Steinhubl S, Roe MT: Optimizarea inhibării trombocitelor P2Y(12) pentru pacienții supuși PCI. Cardiovasc Drug Rev 2007;25:188-203.
133. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA și colab.: Dispoziția prasugrelului, o nouă tienopiridină, la om. Drug Metab Dispos 2007;35:1096-1104.
134. Frelinger A III, Jakubowski J, YouFu L și colab.: Metabolitul activ al prasugrelului (CS-747) inhibă markerii trombo-inflamatori stimulați de ADP ai activării trombocitelor: Modularea de către alte celule sanguine și calciu, dar nu de către aspirina. J Am Coll Cardiol 2006;98(suppl):1023-1161.
135. Frelinger A III, Jakubowski J, YouFu L și colab.: Metabolitul activ al prasugrelului inhibă activitățile procoagulante ale trombocitelor. Tiraj 2006;114(Suppl):3293.
136. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, și colab.: Prasugrel realizează o inhibare mai mare a agregării plăcilor lăsate și o rată mai scăzută a non-respondenților în comparație cu clopidogrel la pacienții tratați cu aspirină cu boală coronariană stabilă. Eur Heart J 2006; 27:1166-1173.
137. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al: Comparație randomizată a prasugrel (CS-747, LY640315), un nou antagonist de tienopiridină P2Y12, cu clopidogrel în intervenția coronariană percutanată: Rezultatele utilizării comune a medicamentelor pentru a bloca optim trombocitele (TIMI.JU26O) Circulation 2005;111:3366-3373.
138. Chattaraj SC: Cangrelor AstraZeneca. Curr Opin Investig Drugs 2001;2:250-255.
139. Fugate SE, Cudd LA: Cangrelor pentru tratamentul trombozei coronariene. Ann Pharmacother 2006;40:925-930.
140. Jacobsson F, Swahn E, Wallentin L, Ellborg M: Profilul de siguranță și tolerabilitatea intravenoasă AR-C69931MX, un nou medicament antiplachetar, în angina pectorală instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Clin Ther 2002;24:752-765.
141. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA: Azd6140. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16:225-229.

CAPITOLUL 21

Lipsa de răspuns la terapia antiplachetă

Wai-Hong Chen și Daniel I. Simon

Trombocitele joacă un rol esențial în mediarea complicațiilor trombotice ale bolii vasculare aterosclerotice. Agenții antiplachetari orali sunt piatra de temelie a terapiei farmacologice pentru prevenirea evenimentelor ischemice ale bolii aterotrombotice. Aspirina și clopidogrelul, prin blocarea căilor de activare a trombocitelor induse de tromboxan A $_2$ (TXA $_2$) și respectiv adenozin difosfat (ADP) sunt cele mai frecvent utilizate medicamente antiplachetare orale în practica clinică. Variabilitatea răspunsului la medicamentele antiplachetare a fost recunoscută de zeci de ani. Rezistența sau *lipsa de răspuns la medicamentele antiplachetare* este utilizată pentru a descrie observația clinică a incapacității agentului antiplachetar de a preveni evenimentele vasculare trombotice sau fenomenul de laborator al efectului redus al agentului antiplachetar asupra unuia sau mai multor teste ale funcției plachetare.

Folosind definiții nestandardizate ale lipsei de răspuns bazate pe o varietate de teste ale funcției plachetare, inclusiv, printre altele, agregometria cu transmitere a luminii (LTA), agregometria de impedanță, metaboliții urinari ai TXA $_2$, citometria în flux, aglutinarea bilelor acoperite cu fibrinogen, tromboelastografia și măsurile de non-răspuns indus de forfecare a aspirinei . variază de la 5% la 60% [1] iar prevalența lipsei de răspuns la clopidogrel variază de la 17% la 32%. [2] Deși LTA este frecvent citat ca „standardul de aur" pentru testarea funcției trombocitelor, există o lipsă de consens cu privire la faptul dacă inhibarea procentuală a unui anumit test de funcționare a trombocitelor sau reactivitatea trombocitară înaltă persistentă este determinantul cel mai adecvat al lipsei de răspuns. Mecanismele rezistenței la aspirină și clopidogrel sunt incomplet definite. Factorii multipli celulari, clinici și genetici contribuie probabil atât la aspirina [1] și clopidogrel [3] lipsa de răspuns (figurile 21-1 și 21-2). Neaderarea la regimurile de medicamente (adică neconformitatea) este probabil responsabilă pentru o proporție semnificativă a lipsei de răspuns, așa cum este evaluată prin testarea funcției trombocitelor. [4, 5] Creșterea dozei de clopidogrel [6, 7] sau activitatea citocromului P-450 hepatic (CYP450) mărește răspunsul inhibitor plachetar al clopidogrelului prin creșterea concentrației - metabolitului activ (Fig. 21-3). [8] Condițiile sau factorii de risc asociați independent cu lipsa de - răspuns la clopidogrel includ insuficiența cardiacă congestivă, greutatea corporală (> 100 kg), - prezentarea infarctului miocardic (IM) și diabetul zaharat. [9] Polimorfismele genetice, în special ale genelor responsabile de metabolizarea clopidogrelului, cum ar fi alela *2 a CYP4502C19, duc la pierderea funcției care duce la o conversie redusă a clopidogrelului în metabolitul său activ și sunt asociate cu o rată mai mare de evenimente cardiovasculare adverse la pacienții care se prezintă cu sindroame coronariene acute și coronariene (fig. 2).). [10-13] Alela CYP2C19*2 este comună în populația generală (aproximativ 30% dintre albi, 40% dintre afro-americani și mai mult de 55% dintre asiaticii de est) [13, 14] și, prin urmare, este probabil să aibă o semnificație clinică care va trebui explorată în studiile clinice viitoare. O limitare suplimentară a clopidogrelului implică interacțiuni medicamentoase. Utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea CYP2C19, inclusiv a mai multor inhibitori ai pompei de protoni (PPI), ar putea duce la scăderea nivelului de medicament al metabolitului activ și o posibilă reducere a eficacității clinice. Un studiu de cohortă retrospectiv pe mai mult de 16.700 de pacienți cărora li s-a administrat clopidogrel după aplicarea stentului a raportat o creștere a riscului de 1 an de apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienții care au luat omeprazol, esomeprazol, pantoprazol și lansoprazol pe lângă clopidogrel, comparativ cu pacienții care nu au luat un IPP, indicând un raport de risc [5]; interval de încredere 95% [IC] 1,39 1,64 P < 0,0001). [15] Riscul de rezultat advers asociat cu utilizarea concomitentă de clopidogrel și IPP a fost confirmat în studii suplimentare și, în general, este găsit și în grupul placebo al studiilor cu clopidogrel. [16, 17] Astfel de date au determinat o modificare specifică a etichetei pentru clopidogrel, ceea ce indică faptul că utilizarea concomitentă a medicamentelor care inhibă CYP2C19 (de exemplu, omeprazol și alți IPP) trebuie descurajată.

Spre deosebire de clopidogrel, există puține dovezi că creșterea dozei de aspirină influențează receptivitatea la aspirină, așa cum este evaluată prin testele funcției trombocitelor sau rezultatele clinice, [18.] cu excepția, eventual, a pacienților diabetici la care rezistența poate fi depășită parțial prin doze mai mari de aspirină. [19]

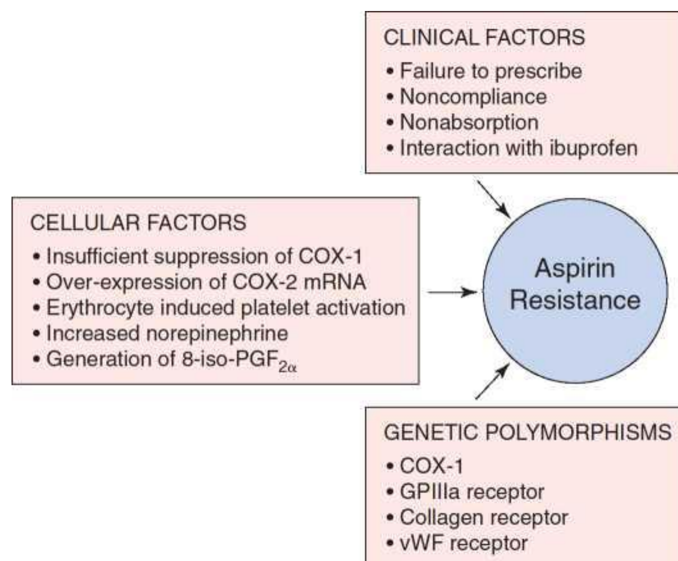


FIGURA 21-1 Câteva dintre mecanismele posibile ale rezistenței aparente la aspirină. COX, ciclooxigenază; GP, glicoproteină; vWF, von Willebrand Factor. *(Din Bhatt DL: Rezistența la aspirină: Mai mult decât o simplă curiozitate de laborator. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1127-1129.)*

Prepararea aspirinei nu pare să afecteze răspunsurile inhibitoare plachetare în faza cronică; cu toate acestea, în prima săptămână a fost observată o inhibare atenuată a trombocitelor prin preparate acoperite enteric cu doze mici (81 mg). [20]

NERESPONSABILITATEA ASPIRINĂ ŞI REZULTATE CLINICE

Au fost raportate un număr tot mai mare de studii prospective care leagă măsurile de laborator ale lipsei de răspuns la medicamentele antiplachetare cu rezultatele clinice adverse. Este important de reținut că există limitări majore ale datelor disponibile în prezent. Numărul de pacienți studiați în toate rapoartele este mic. Modelele studiului nu sunt adecvate pentru controlul variabilelor de confuzie. Doza de aspirină a variat, respectarea tratamentului nu a fost verificată, iar definiția rezistenței la aspirină nu este uniformă. Studiile istorice cheie sunt rezumate mai jos.

Grotemeyer și colegii de muncă [21] a determinat răspunsul la aspirină la 180 de pacienți cu AVC la 12 ore după administrarea orală de 500 mg aspirină. Pacienții cu un indice de reactivitate plachetar mai mic sau egal cu 1,25 au fost clasificați ca respondenți la aspirină, în timp ce cei cu un indice mai mare sau egal cu 1,25 au fost definiți ca fiind nonrespondenți secundari la aspirina (adică, rezistenți la aspirină). Tuturor pacienților li sa prescris aspirină 500 mg de trei ori pe zi și au fost urmăriți timp de 24 de luni. Accidentul vascular cerebral, IM sau moartea vasculară au fost măsuri majore de rezultat. Incidența rezistenței la aspirină a fost de 33%. Urmărirea completă a fost obținută la 174 de pacienți (96%). Evenimente majore au fost observate la 29 de pacienți: 5 (4,4%) în grupul cu răspuns la aspirină față de 24 (40%) în grupul rezistent la aspirină *(P* < 0,0001). [1]

Mueller și colegii de muncă [22] au studiat 100 de pacienți cu - claudicație intermitentă supuși angioplastiei elective percutanate cu balon. Aspirina a fost prescrisă în doză de 100 mg pe zi. Folosind agregometria corectată a sângelui întreg, ei au definit un răspuns normal la aspirină ca o reducere de cel puțin 20% a funcției trombocitelor atât cu ADP, cât și cu colagenul ca agoniști. Fluctuațiile răspunsului la aspirină în rândul populației studiate au fost observate la monitorizarea în serie. Incidența rezistenței la aspirină a fost de aproximativ 60% la fiecare moment de măsurare. La 52 de săptămâni de urmărire, 8 pacienți din grupul cu rezistență la aspirină au fost observați ca având reocluzie la locul angioplastiei, în comparație cu niciunul dintre pacienții cu un răspuns normal la aspirină (creștere de 87% a riscului, *P* = 0,0093).

Eikelboom și colegii de muncă [23] a efectuat un studiu de caz-control imbricat pe 976 de pacienți tratați cu aspirină, cu documente sau cu risc crescut de boli cardiovasculare, din baza de date Heart Outcomes Prevention Evaluation. Aspirină

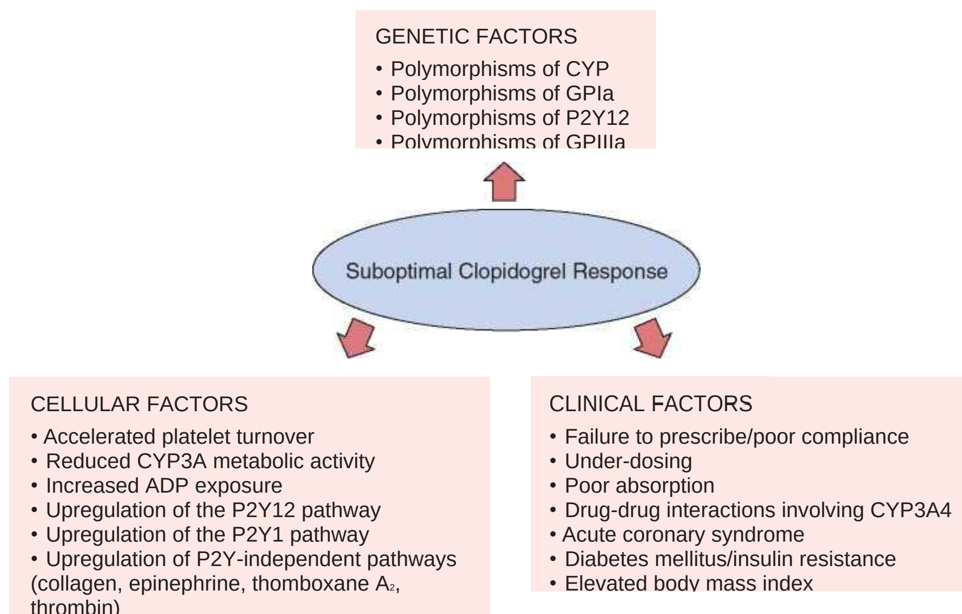


FIGURE 21-2 Proposed mechanisms leading to variability in individual responsiveness to clopidogrel. ADP, adenosine diphosphate; CYP, cytochrome P-450; GP, glycoprotein. *(From Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al: Variability in individual responsiveness to clopidogrel: Clinical implications, management, and future perspectives. J Am Coll Cardiol 2007;49:1505-1516.)*

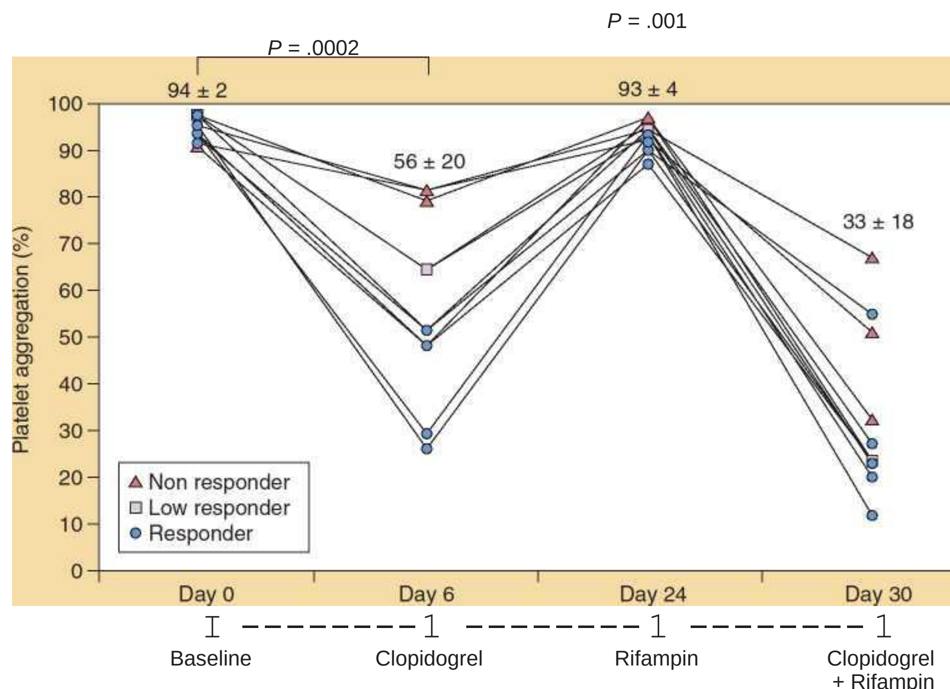


FIGURE 21-3 Percent platelet aggregation in 10 healthy volunteers after clopidogrel, rifampin, and clopidogrel plus rifampin. *(From Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al: Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation 2004;109:166-171.)*

reacția a fost împărțită în quartile de 11-dehidrotromboxanul B2 urinar niveluri, un marker al generarii in vivo de throm boxane. După 5 ani de urmărire, acei pacienți din cel mai înalt quartil au avut o creștere de 1,8 ori a riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular (odds ratio [OR] 1,8; 95% CI 1,2-2,7; *P* = 0,009; Fig. 21-5) în comparație cu cei din cel mai mic quartila. Riscurile de IM (OR 2,0; 95% CI 1,2-2,7; *P* = 0,006) și de deces cardiovascular (OR 3,50; 95% CI 1,7-7,4; *P* < 0,001) au fost de asemenea semnificativ crescute.

Gum și colegii [24] au înrolat 326 de pacienți stabili cu boli cardiovasculare care au luat aspirină 325 mg pe zi timp de 7 zile sau mai puțin și au definit rezistența la aspirină ca o agregare medie de peste 70% cu 10 |im ADP și o agregare medie de peste 20% cu 0,5 mg/mL acid arahidonic prin agregare optică de trombocite. Rezistența la aspirină a fost observată la 17 pacienți (5,2%). După o urmărire medie de 1,8 ani, evenimentele majore (deces, IM sau accident vascular cerebral) au avut loc la 4 (24%) pacienți din grupul rezistent la aspirină, comparativ cu 30 (10%) pacienți din grupul sensibil la aspirină (*P* = 0,03). Curbele Kaplan-Meier de timp până la eveniment pentru supraviețuirea fără evenimente au arătat o divergență târzie a curbelor de evenimente care a rămas de explicat (Fig. 21-6). Analiza multivariată a demonstrat că, pe lângă alți factori de risc, cum ar fi creșterea în vârstă, antecedente de insuficiență cardiacă congestivă și număr crescut de trombocite, rezistența la aspirină a fost un predictor independent al rezultatelor adverse (raportul de risc [HR] 4,14; IC 95% 1,42-12,06; *P* = 0,009).

Chen și colegii de muncă [25] a testat răspunsul la aspirină la pacienții cărora li se efectuează PCI electivă tratați cu aspirină la 80 până la 300 mg pe zi timp de cel puțin 7 zile. Utilizând analiza rapidă a funcției trombocitelor la punctul de îngrijire-Aspirina (VerifyNow Aspirin), 29 (19,2%) din cei 151 de pacienți înrolați s-au dovedit a fi rezistenți la aspirină, așa cum este definită de o unitate de reacție la aspirină (ARU) mai mare de 550 . înainte de intervenția și anticoagularea procedurală cu heparină, pacienții cu rezistență la aspirină au avut un risc de necroză miocardică de 2,9 ori mai mare determinat de creșterea creatinkinazei-MB în comparație cu pacienții sensibili la aspirină.

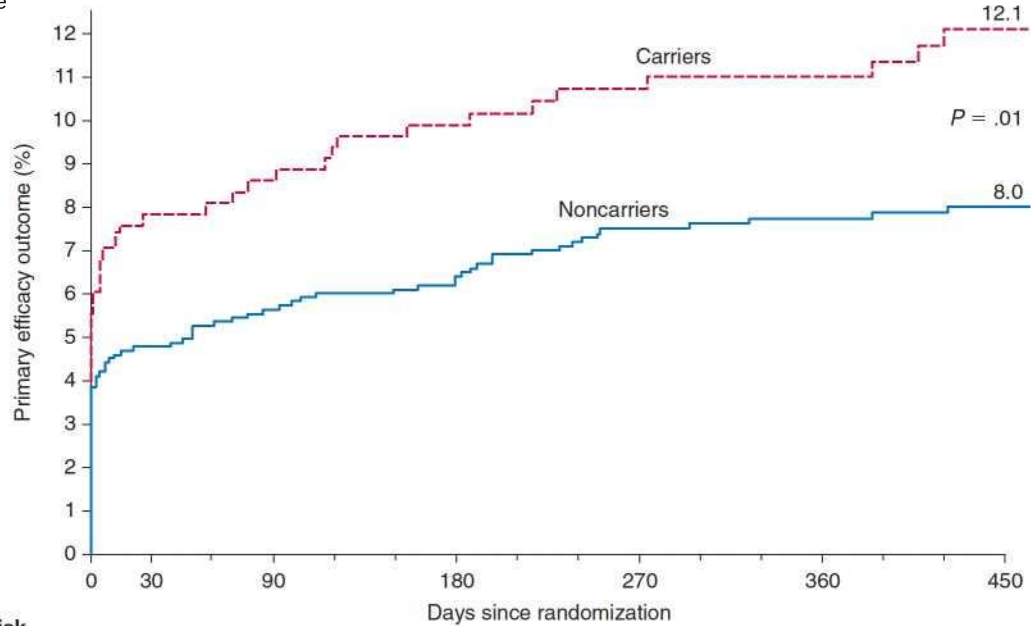
După raportarea predictorilor și a prevalenței rezistenței la aspirina în rândul 468 de pacienți stabili cu boală coronariană folosind VerifyNow Aspirin, [26] Chen și colegii au urmărit prospectiv această cohortă și au descoperit că, după o urmărire medie de 379 ± 200 de zile, pacienții cu rezistență la aspirină (*n* = 128; 27,4%) au avut un risc crescut de deces cardiovascular (CV), infarct miocardic, angină instabilă care a necesitat spitalizare, pacienții cu accident vascular cerebral care au fost comparați cu atac ischemic transigen și aspirina. (15,6% vs. 5,3%; HR 3,12; 95% CI 1,65-5,91; *P* < 0,001). [27] Modelarea de regresie a riscurilor proporționale Cox a identificat rezistența la aspirină, diabetul, infarct miocardic anterior și un nivel scăzut al hemoglobinei ca fiind asociate în mod independent cu rezultate adverse majore pe termen lung (HR pentru rezistența la aspirină 2,46; IC 95% 1,27-4,76; *P* = 0,007).

O revizuire sistematică și o meta-analiză a „rezistenței " la aspirină și a riscului de morbiditate cardiovasculară este evidențiată în Figura 21-7 . [28] Au fost incluse douăzeci de studii care au totalizat 2930 de pacienți cu boli cardiovasculare și tratați cu aspirină 75 până la 325 mg. Conformitatea a fost confirmată direct în doar 14 din 20 de studii și 28% au fost clasificate ca rezistente la aspirină folosind o varietate de teste ex vivo ale funcției trombocitelor și definiții neuniforme ale rezistenței. Pacienții rezistenți la aspirină, comparativ cu cei sensibili la aspirină, au avut un risc mai mare de apariție a oricărui eveniment cardiovascular (OR 3,85; 95% CI 3,08-4,80), deces (OR 5,9; 95% CI 2,28-15,72) sau sindrom coronarian acut (OR 4,06; 95% CI 2,5,6).

RESPONSABILITATEA CLOPIDOGREL ȘI REZULTATE CLINICE

Primul studiu prospectiv care leagă rezultatul clinic de răspunsul la clopidogrel a fost raportat de Barragan și colegii de muncă. [29] Folosind testul fosforilării fosfoproteinelor stimulate de vasodilatator (VASP), un marker al inhibării trombocitelor care

Rezultat primar de eficacitate



No. at Risk

Carriers	395	364	360	348	306	270	181
Netransportatori	1064	1009	999	980	870	755	542

Tromboza de stent

3-i

2.6

eu

Transportatorii

I

iii

ii

P = .02

Netransportatori

8.0

0 30 90 180 270 360 450

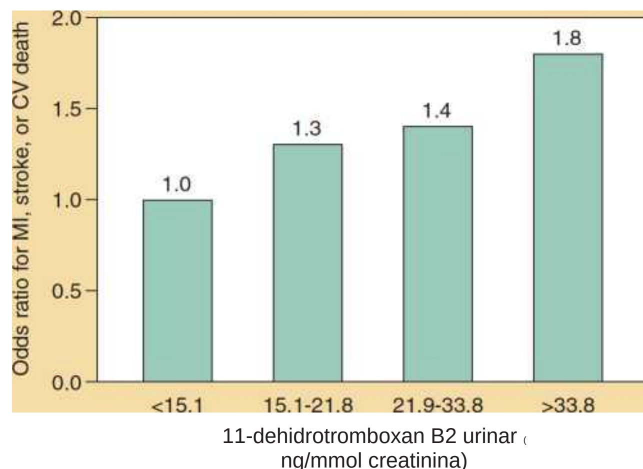
Zile de la randomizare

Nu. la Risc

Transportato	375	368	366	359	316	279	186
B Nepurtători	1014	1004	1001	989	885	765	547

FIGURA 21-4 **A,** Asocierea dintre statutul de purtător al unei alele cu funcție redusă *CYP2C19* și rezultatul principal de eficacitate sau tromboza stentului la subiecții cărora li se administrează clopidogrel. Printre 1459 de subiecți care au fost tratați cu clopidogrel și care ar putea fi clasificați ca purtători sau non-purtători *CYP2C19* , rata rezultatului primar de eficacitate (un compus de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) a fost de 12,1% în rândul purtătorilor, comparativ cu 8,0% pentru purtători (raport 8,0%; interval de încredere 95%, 1,07-2,19). **B,** Dintre 1389 de subiecți tratați cu clopidogrel cărora li s-a efectuat PCI cu stentare, rata trombozei stentului definitivă sau probabilă (un rezultat secundar prespecificat cheie, definit conform Academic Research Consortium) a fost de 2,6% în rândul purtătorilor și 0,8% în rândul non-purtătorilor (raport de risc, 3,1-9,0%; *(De la Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009;360:354-362.)*

IM, AVC SAU MOARTE CARDIOVASCULARĂ (P = .01)



11-dehidrotromboxan B2 urinar (ng/mmol creatinina)

FIGURA 21-5 Asocierea dintre quartilele de 11-dehidrotromboxan B_2 și compusul de infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral sau deces cardiovascular (CV) după ajustarea diferențelor inițiale dintre cazuri și subiecții de control. Valoarea P este pentru tendința de asociere. *(De la Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al: Biosinteza tromboxanului rezistent la aspirina și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Circulation 2002;105:1650-1655.)*

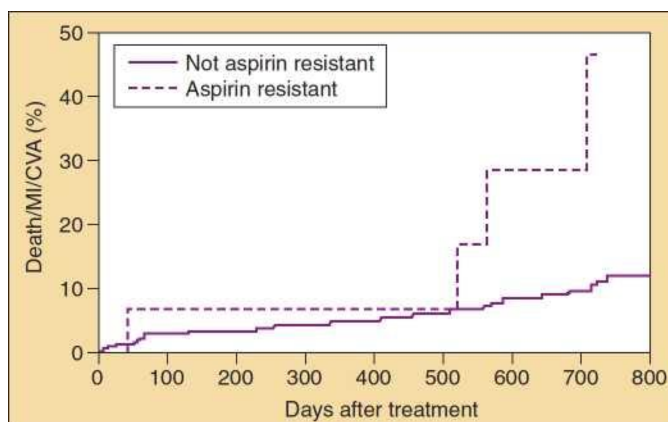


FIGURA 21-6 Curbele de timp până la eveniment Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără evenimente bazate pe sensibilitatea la aspirină la 326 de pacienți cardiovasculari stabili. CVA, accident cerebrovascular; IM, infarct miocardic. *(De la Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, și colab.: O determinare prospectivă, oarbă a istoriei naturale a rezistenței la aspirină printre pacienții stabili cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-965.)*

STUDIU	NU. CU EVENIMENT/ NR. CU NU. A EVENIMENT/ PACIENȚILOR REZISTENȚI LA ASPIRINĂ	NU. A PACIENȚILOR SENSIBILI LA ASPIRINĂ	RAPORT DE COTE (FIX) (95% CI)	GREUTA TE (%)	RAPORT DE COTE (FIX) (95% CI)
Grotemeyer și	24/60	5/114		2,65	14,53 (5,16 până la
colab. McCabe și	2/22	1/25		1.09	2,40 (de la 0,20 la
colab. Mueller și	8/41	0/55		0,44	28,16 (1,57 până la
colab. Buchanan	15/158	9/131		11.41	1,42 (de la 0,60 la
și colab.	9/25	11/46		6.35	1,79 (de la 0,62 la
Andersen și	12/12	23/41		0,55	19,68 (1,09 până la
colab.	4/17	30/309		3.06	2,86 (de la 0,88 la
Grundmann și	19/29	47/122		7,97	3.03 (1.30 - 7.08)
colab. Gum și	1/19	3/52		1.01	2,04 (de la 0,19 la
colab. Chen și	1/2	1/28		0,09	27,00 (de la 0,89 la
colab. Cotter și	61/73	1/30		0,30	142,42 (18,28 până la
colab. Faraday și	17/20	15/44		1,80	10,96 (2,77 până la
colab. Stejskal și	10/22	17/95		4,47	3,82 (1,42 - 10,29)
colab. Borna și	27/45	11/146		2,66	18,41 (7,82 până la
colab. Chen și	42/69	62/135		21.02	1,83 (1,02 - 3,30)
colab. Gurbel și	7/8	7/20		0,64	13.00 (1.32 - 128.11)
colab. Hobikoglu	41/67	67/189		17.43	2,87 (1,62 - 5,10)
și colab. Yilmaz	1/30	8/210		2.48	0,87 (0,11 până la
și colab. Zhang și	7/49	9/146		4,97	2,54 (0,89 până la
colab.	8/52	20/182		9,63	1,47 (de la 0,61 la
Berrouschot și					
Total (95% CI)	810	2120		100.00	3,85 (3,08 - 4,80)

Test pentru eterogenitate:
X2 = 60,69, df = 19, P .001, I^2 = 68,7%

0,1 0,2 0,5 1 2 5 10

Risc redus **Risc crescut**

Test pentru efectul general: z = 11,93, P < .001

FIGURA 21-7 Riscul oricărui eveniment cardiovascular la pacienții rezistenți la aspirină. Au fost incluse douăzeci de studii care au totalizat 2930 de pacienți cu boli cardiovasculare și tratați cu aspirină 75 până la 325 mg. Pacienții rezistenți la aspirină, comparativ cu cei sensibili la aspirină, au avut un risc mai mare de apariție a oricărui eveniment cardiovascular (odds ratio, 3,85; interval de încredere 95%, 3,08-4,80). *(Din Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR: „rezistența" la aspirina și riscul de morbiditate cardiovasculară: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ 2008;336:195-198. Referințele din această figură se referă la referințele din articolul citat.)*

au prezentat o relație inversă cu eficacitatea tratamentului cu tienopiridină, reactivitatea trombocitară a fost evaluată la pacienți consecutivi (n = 16) supuși stentului coronarian tratați cu ticlopidină (n = 9) sau clopidogrel (n = 7) care au prezentat tromboză subacută a stentului (ST) și ia comparat cu alți pacienți cărora li sa administrat ticlopidină (n = 9) sau clopidogrel (n = 7); clopidogrel) liber de ST subacut. O diferență semnificativă în reactivitatea trombocitelor a fost observată între aceste două grupuri de pacienți (63,28% ± 9,56% vs. 39,80% ± 10,9%, respectiv; *P* < 0,001).

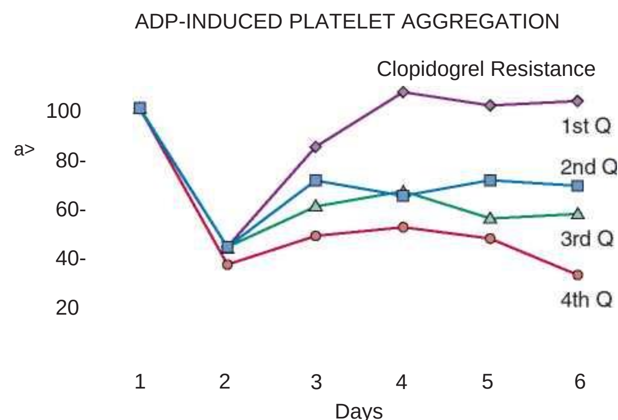
Matetzky și colegii de muncă [30] a evaluat răspunsul la clopidogrel la 60 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST sub ICP primar cu implantare de stent. Regimul antitrombotic a inclus 300 mg aspirină la internare, heparină, eptifibatidă și clopidogrel 300 mg la finalizarea PCI și 75 mg zilnic timp de 3 luni. Pacienții au fost stratificați în cuartile în funcție de reducerea procentuală a agregării plachetare indusă de ADP (5 (imolZL) în ziua 6 față de valoarea inițială, iar cei din primul cuartil (*n* = 15) au fost considerați rezistenți la clopidogrel. La 6 luni de urmărire, șase din 15 pacienți (40%) au dezvoltat rezistență grechemică la clopidogrel (40%). sindroame coronariene [SCA], ocluzie arterială periferică acută, mortalitate prin accident vascular cerebral ischemic), în timp ce doar 1 pacient (6,7%) din al doilea cuartil și niciun pacient din quartilele 3 sau 4 a experimentat un eveniment (*P* pentru tendință = 0,007) (Fig. 21-8).

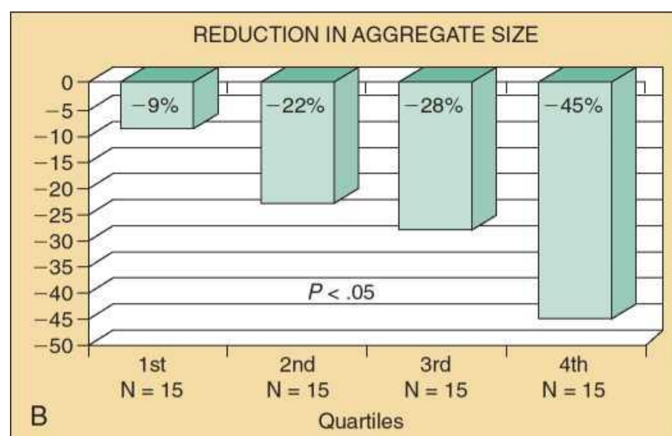
Studiul PREPARE POST-STENTING [31] Reactivitatea plăcii măsurate înainte de externarea din spital prin LTA utilizând 20 (agregare trombocitară indusă de imolZL ADP la 192 de pacienți care au primit o doză de încărcare cu clopidogrel de 300 mg (*n* = 75) sau 600 mg (*n* = 60) după stentarea coronariană neemergentă. agregarea post-tratament comparativ cu cei fără evenimente (63 ± 12% vs. 56 ± 15%; *P* = .02).

Într-o populație PCI electivă (*n* = 150), Lev și colegii au [32] a determinat răspunsul atât la aspirină, cât și la clopidogrel la pacienții cărora li s-a administrat aspirină 81 până la 325 mg pe zi timp de 1 săptămână sau mai mult, în timp ce clopidogrelul a fost administrat la o doză de încărcare de 300 mg la finalizarea PCI și 75 mg pe zi după aceea. Adoptarea criteriilor propuse de Gum [24] și Chen, [25 de ani] acești investigatori au definit rezistența la aspirină ca prezența a cel puțin două dintre următoarele trei: (1) 0,5 mgZmL agregare plachetar indusă de acid arahidonic mai mare de 20%; (2) 5 (agregarea trombocitară indusă de imolZL ADP mai mare de 70%; și (3) ARU egală cu 550 sau mai mult de către VerifyNow Aspirin. Rezistența la clopidogrel a fost definită ca valoarea inițială minus agregarea post-tratament de 10% sau mai puțin ca răspuns la ambele 5 și 20 de ADP pentru reducerea procesuală a anticoagulantei. Efectul confuz al heparinei asupra activării trombocitelor Incidența rezistenței la aspirină și la clopidogrel a fost de 12,7% și, respectiv, 24% dintre pacienții rezistenți la aspirină au fost, de asemenea, rezistenți la clopidogrel, atunci când pacienții rezistenți la creatin kinaza, cu creșterea aspirinei . (38,9% vs. 18,3%; *P* = 0,04) S-au observat tendințe de creșteri mai frecvente ale creatinkinazei-MB la pacienții rezistenți la medicament dual și rezistenți la clopidogrel, comparativ cu pacienții sensibili la medicament dual (44,4% vs. 15,8%; *P* = 0,05 vs. pacienți sensibili la clopidogrel (3,2,4%). 17,3% *P* = 0,06), respectiv.

Cuisset și colegii [33] au clasificat 106 pacienți cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST (NSTE) supuși stentului coronarian în cuartile în funcție de răspunsul la 10 (agregarea trombocitară indusă de imolZL ADP în probele de sânge prelevate înainte de PCI și i-au definit pe cei din quartila a patra ca răspuns scăzut. Acești pacienți au primit clopidogrel cu o doză mai mare de 75 de *zile*) 300 mg cu cel puțin 12 ore înainte de prelevarea de probe de sânge (*n* = 85 La o lună de urmărire, deces CV, ST, accident vascular cerebral ischemic sau SCA recurent).
a> a fost ca

a apărut la 9 pacienți (39%) la cei cu răspuns scăzut față de 3 pacienți (4%) la restul cu un raport de șanse de 22,4 (IC 95% 4,6-109). După ajustarea pentru factorii de risc CV convenționali, P-selectină și proteina C-reactivă, respondenții cu răspuns scăzut au avut un raport de șanse de 41,6 (95% CI 4,74-364) pentru evenimentele CV. Același grup de investigatori într-un alt studiu [12] randomizati 292 de pacienți cu angină pectorală instabilă cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST supuși stentului coronarian pentru a primi 600 mg sau 300 mg





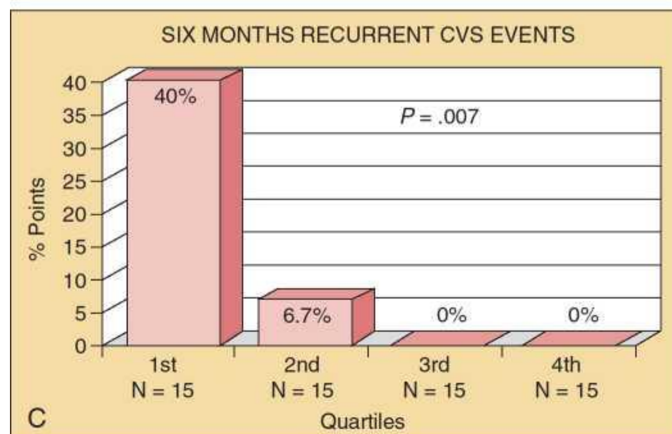


FIGURE 21-8 Study patients were stratified into quartiles according to degree of platelet activity inhibition in response to clopidogrel treatment. Patients in 4 quartiles were compared with regard to (**A**) changes in ADP-induced platelet aggregation expressed as percentage of baseline activity; (**B**) percentage reduction in aggregate size at day 6 compared with baseline values; and (**C**) incidence of recurrent major adverse cardiovascular events during a 6-month follow-up. *(From Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004;109:3171-3175.)*

 doza de încărcare de clopidogrel cu cel puțin 12 ore înainte de PCI. Ei au descoperit că pacienții cărora li s-a administrat o doză de încărcare de 600 mg clopi -I dogrel au avut o agregare plachetar mai mică de 10 p mol /L indusă de ADP (50 ± 19% vs. 61 ± 16%; *P* < 0,0001) înainte de PCI, incidență I mai mică a trombocitelor înalte față de post-tratament (25% *;* 0,04) și evenimente CV recurente (definite ca moarte CV, 21 ST, accident vascular cerebral ischemic sau SCA recurent) la 1 lună (5% față de 12%; *P* = 0,02) în comparație cu cei care au primit o doză de încărcare de 300 mg. Persistența reactivității trombocitelor înalte după tratament a fost un predictor independent al evenimentelor CV (OR 13,82; IC 95% 5,30-36,04; *P* < 0,0001).

Geisler și colegii de muncă [34] a testat răspunsul la o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel administrată cu cel puțin 6 ore înainte la 379 de pacienți supuși stentului coronarian (54% angină pectorală stabilă, 46% SCA) utilizând agregarea trombocitară indusă de ADP de 10 |imol/L și a folosit mai puțin de 30% de răspuns la inhibarea trombocitară la clopidogre. Persoanele cu răspuns scăzut (5,8%) au avut un risc mai mare de infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral nefatal sau deces CV la 3 luni (22,7% vs. 5,6%; *P* = 0,004). Răspunsul scăzut la clopidogrel a fost asociat în mod independent cu evenimentele CV la 3 luni în analiza multivariabilă (HR 3,71; 95% CI 1,08-12,69; *P* = 0,037).

Studiul EXCELSIOR [35] au evaluat 802 de pacienți cu risc scăzut care au fost supuși stentului coronarian electiv, pretratați cu o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel cu mai puțin de 2 ore până la mai mult de 6 ore înainte de ICP. Funcția trombocitelor a fost testată imediat înainte de PCI prin agregometrie optică utilizând agregarea trombocitară indusă de 5 |imol/L ADP și răspunsurile au fost împărțite în quartile. Incidența decesului, a infarctului miocardic și a revascularizării leziunii țintă (evenimente cardiace adverse majore, MACE) a fost de 0,5% în cele 2 quartile inferioare, 3,1% în cea de-a treia cuartilă și 3,5% în quartila superioară (*P* = 0,034). Agregarea trombocitelor peste mediana a avut un risc de 6,7 ori (IC 95% 1,04-29,41; *P* = 0,003) de MACE de 30 de zile. Analiza multivariabilă a evidențiat agregarea trombocitară ca un predictor independent al MACE de 30 de zile (OR ajustat pe o creștere de 10% a agregării trombocitelor 1,32; IC 95% 1,04-1,61; *P* = 0,026).

Studiul RECLOSE [36] au evaluat rezultatele cardiovasculare la 6 luni după stentarea cu eluare a medicamentului (DES) stratificată în funcție de răspunsul la clopidogrel. Nerespondenții au fost definiți ca o agregare mai mare de 70% prin LTA (10 | 1 M ADP) la 12 ore după încărcare de 600 mg clopidogrel. Obiectivul primar a fost incidența trombozei de stent precoce, subacută și tardivă definitivă/probabilă la o urmărire de 6 luni. Tromboza stentului a apărut în 3,1% din totalul cohortei (*n* = 804). Incidența trombozei stent a fost de 8,6% la cei care nu au răspuns, comparativ cu 2,3% la cei care au răspuns (*P* < 0,001). Prin analiza multivariată, predictorii trombozei stentului au inclus lipsa de răspuns la clopidogrel (HR 3,08; 95% CI 1,32-7,16; *P* = 0,009), fracția de ejecție a ventriculului stâng (HR 0,95; 95% CI 0,92-0,95% 0,92-0,908; *1* stent), lungime totală (P = 1,008; 95% IC 1,00-1,02; *P* = 0,010) și infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (HR 2,41; 95% CI 1,04-5,63; *P* = 0,041). Astfel, lipsa de răspuns la clopidogrel este un predictor puternic independent al trombozei stentului la pacienții cărora li se administrează DES.

Bliden și colegii de muncă [37] au studiat 100 de pacienți cărora li sa administrat clopidogrel 75 mg pe zi timp de 1 lună sau mai mult înainte de a fi supuși stentului coronarian neemergent. Reactivitatea trombocitelor a fost evaluată prin LTA utilizând agregarea trombocitară indusă de ADP 5 |imol/L . Reactivitatea trombocitară ridicată în timpul tratamentului a fost definită de o agregare de 50% sau mai mare și a fost observată la 22% din populația studiată. Evenimentele ischemice (deces CV, IM, angină instabilă, revascularizare a vasului țintă [TVR] și non TVR) la 1 an au apărut la 23 de pacienți; 70% dintre aceștia au prezentat reactivitate plachetară ridicată în timpul tratamentului, în timp ce doar 8% dintre pacienții fără un eveniment ischemic au prezentat reactivitate plachetară ridicată în timpul tratamentului. Analiza multivariabilă a identificat reactivitate trombocitară ridicată în timpul tratamentului ca singura variabilă asociată cu evenimentele ischemice (OR 34,6; 95% CI 8,3-144,2; *P* < 0,001).

Cuisset și colegii de muncă [38] au înrolat 190 de pacienți cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) supuși stentului coronarian. O doză de încărcare de 600 mg clopidogrel a fost administrată cu cel puțin 12 ore înainte de montarea stentului. Probele de sânge pentru reactivitatea trombocitelor au fost prelevate în laboratorul de cateterism din tecile arteriale la cel puțin 12 ore după doza de încărcare cu clopidogrel. Agregarea trombocitară a fost evaluată utilizând stimularea ADP cu 10 |imol/L și un răspuns mai mare de 70% a fost considerat reactivitate trombocitară post-tratament ridicată, care a fost prezentă la 22% dintre pacienți. IM periprocedural, definit prin creșterea troponinei I mai mare de 0,4 ng/ml, a apărut mai frecvent la pacienții cu reactivitate plachetară post-tratament mare decât cei fără (43% vs. 24%, OR 2,43; 95% CI 1,18-4,97; *P* = 0,0143).

Angiolillo și colegii de muncă [39] a investigat reactivitatea plachetară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 după stentarea coronariană. Acești subiecți au primit clopidogrel 75 mg și aspirină 100 mg pe zi timp de 6 până la 9 luni după PCI. Funcția trombocitelor a fost testată prin LTA utilizând agregare indusă de ADP 20 |imol/L și împărțită în quartile. Placa înaltă definită de quartila superioară permite reactivitatea. Clopidogrel a fost întrerupt la 3 până la 6 luni după analiza funcției trombocitelor. Moartea cardiovasculară, infarct miocardic sau accidentul vascular cerebral au apărut la 37,7% dintre pacienții din quartilele superioare, comparativ cu 15,2%, 12,2% și 12,2% din cele trei quartile inferioare (*P* = 0,005). Cel mai puternic predictor al evenimentelor ischemice a fost reactivitatea plachetară mare prin analiza multivariabilă (HR 3,35; 95% CI 1,68-6,66; *P* = 0,001). O valoare limită de agregare plachetară maximă de 62% a fost găsită prin analiza caracteristicilor operatorului receptor a fi cel mai bun predictor al evenimentelor ischemice (37,8% vs. 13,2%; OR 3,96; 95% CI 1,8-8,7; *P* < 0,001).

Studiile discutate până acum au folosit teste ale funcției trombocitelor care sunt consumatoare de timp, solicitante din punct de vedere tehnic și nu sunt ușor accesibile pentru uz clinic. Următoarele trei studii au testat dacă răspunsul la clopidogrel măsurat prin teste la punctul de îngrijire este corelat cu complicațiile ischemice post-PCI. Preț și colegi [9] a măsurat reactivitatea trombocitelor la 380 de pacienți programați pentru implantarea electivă de stent cu eliberare de medicament utilizând testul VerifyNow purinergic G cuplat al receptorului P2Y 12 (P2Y12). Probă de sânge a fost obținută din teaca arterială chiar înainte de PCI la cei care au primit o doză de întreținere de 75 mg pe zi timp de mai mult de 5 zile. Pacienții cărora li s-a administrat o doză de încărcare de clopidogrel la 600 mg la încheierea PCI au suferit flebotomie pentru prelevarea de sânge la 12 ore după PCI. Reactivitatea trombocitelor a fost raportată în unitățile de reacție P2Y12 (PRU). PRU post-tratament au fost distribuite în mod normal cu o medie de 184 ± 85. Obiectivul combinat al morții CV, IM sau ST a apărut la 10 pacienți (2,6%). Un PRU de 235 sau mai mult (sensibilitate 78%; 95% CI 46-94; specificitate 68%; 95% CI 67-69; valoare predictivă negativă 99%; 95% CI 98-100) a fost identificat ca valoare limită optimă pentru a prezice evenimentele CV. Pacienții cu reactivitate post-tratament mai mare decât valoarea limită au avut rate semnificativ mai mari de deces CV (2,8% vs. 0%; *P* = 0,04), tromboză de stent (4,6% vs. 0%; *P* = 0,004) și obiectivul combinat (6,5% vs. 1,0%; *P* = 0,008).

Studiul ARMYDA-PRO [40] a folosit, de asemenea, testul VerifyNow P2Y $_{12}$ pentru a testa reactivitatea trombocitelor în laboratorul de cateterism cardiac pe 160 de pacienți supuși PCI pentru NSTE ACS sau sindroame ischemice stabile. Toți pacienții au primit o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel cu aproximativ 6 ore înainte de PCI (*n* = 120) sau au primit clopidogrel 75 mg pe zi timp de 5 zile sau mai mult. Moartea cardiacă, IM și TVR la 30 de zile au apărut mai frecvent la pacienții cu PRU pre-PCI din quartila al patrulea comparativ cu cei din cel mai mic quartila (20% vs. 3%; *P* = 0,034). Analiza multivariabilă a evidențiat un risc semnificativ crescut de evenimente cardiace de 30 de zile asociate cu PRU pre-PCI în al patrulea quartila (OR 6,1; 95% CI 1,1-18,3; *P* = 0,033). Un PRU pre-PCI mai mare de 240, comparabil cu cel identificat de Price și colegii de muncă, s-a dovedit a fi limita optimă pentru evenimentele cardiace (aria sub curbă

TABELUL 21—1 I Studii prospective care corelează lipsa de răspuns la clopidogrel la evenimentele clinice adverse

Populația studiată	Doza de clopidogrel	Definiția Nonresponsiveness	Incidența lipsei de răspuns	Evenimente clinice adverse
Pacienți cu STEMI (*n* - 60) [26]	LD 300 mg MD 75 mg	LTA (5 ^ mol/L ADP); primul quartila de reducere a mărimii agregatelor	25%	40% vs. 6,7% (*P* pentru trend-.007) au avut SCA, ocluzie arterială periferică acută, mortalitate prin accident vascular cerebral ischemic
Pacienți supuși stentului coronarian non-emergent (*n* - 192) [27]	DL 300 mg (*n* - 75), 600 mg (*n* - 60) MD 75 mg	LTA (20 ^ mol/L ADP); a patra quartila de agregare	Nu este definit	Agregarea post-tratament 63 ± 12% la pacienții cu evenimente (deces CV, IM, UA sau accident vascular cerebral la 6 luni) vs. 56 ± 15% la pacienții fără
Pacienți supuși stentului coronarian electiv (*n* - 150) [28]	LD 300 mg MD 75 mg	LTA (5 și 20 p.mol/L ADP); Reducere < 10% comparativ cu valoarea	24%	Risc crescut de 2,3 ori de creștere a creatinkinazei-MB după PCI (*P* - 0,06)
Pacienți supuși stentului coronarian pentru UA/NSTEMI (*n* - 106) [29]	LD 300 mg MD 75 mg (*n* - 85), 75 mg > 5 zile (*n* - 21)	LTA (10 ^ mol/L ADP); a patra quartila de agregare	22%	Risc crescut de 22,4 ori de deces CV, tromboză de stent, accident vascular cerebral ischemic sau SCA recurent la 1 lună
Pacienți supuși stentului coronarian pentru UA/NSTEMI (*n* - 292) [34]	DL 300 mg (*n* - 146), 600 mg (*n* - 146) MD 75 mg	LTA (10 ^ mol/L ADP); agregare > 70%	DL 600 mg 15% LD 300 mg 25%	Risc crescut de 13,8 ori de deces CV, tromboză de stent, accident vascular cerebral ischemic sau SCA recurent (*P* - 0,0001) la 1 lună
Pacienți simptomatici cu CAD supuși stentului coronarian (*n* - 379) [30]	DL 600 mg MD 75 mg	LTA (20 ^ mol/L ADP); agregare > 70%	5,8%	Risc CV crescut de 3,7 ori deces, IM sau accident vascular cerebral la 3 luni
Pacienți supuși stentului coronarian electiv (*n* - 802) [31] (EXCELSIOR)	DL 600 mg MD 75 mg	LTA (20 ^ mol/L ADP); lipsa de răspuns nu este definită	Nu este definit	Risc de 6,7 ori de deces, IM și revascularizare a leziunii țintă la 30 de zile pentru agregarea trombocitară > mediană (*P* - 0,003)
Pacienți supuși stentului coronarian non-urgent (*n* - 100) [33]	75 mg pe zi > 1 lună	LTA (5 ^ mol/L ADP) > 50%	22%	Risc de deces CV de 35 de ori crescut, IM, UA, TVR, nonTVR la 12 luni
Pacienți supuși stentului coronarian pentru UA/NSTEMI (*n* - 190) [34]	DL 600 mg MD 75 mg	LTA (10 ^ mol/L ADP); agregare > 70%	22%	Risc crescut de 2,4 ori de creștere a troponinei I după PCI
Pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (*n* - 173) la 6-9 luni după stentarea coronariană [35]	75 mg pe zi timp de 3-6 luni	LTA (20 ^ mol/L ADP); a patra quartila de agregare	26%	Risc crescut de 3,4 ori de deces CV, IM sau accident vascular cerebral la 2 ani
Pacienți supuși stentului coronarian electiv (*n* - 380) [12]	DL 600 mg sau 75 mg pe zi > 5 zile	Testul de agregare a trombocitelor la punctul de îngrijire; PRU > 235	32%	6,5% față de 1,0% (*P* - 0,008) au avut deces CV, IM sau tromboză de stent la 6 luni
Pacienți supuși stentului coronarian non-urgent (*n* - 160) [36] (ARMYDA-PRO)	DL 600 mg sau 75 mg pe zi > 5 zile	Testul de agregare a trombocitelor la punctul de îngrijire; PRU în quartila a patra	25%	Risc crescut de 6 ori de deces cardiac, IM sau TVR
Pacienți supuși stentului coronarian urgent și non-urgent (*n* - 1.608) [37]	DL 600 mg MD 150 mg timp de 3 zile apoi 75 mg pe zi	Testul de agregare a trombocitelor la punctul de îngrijire; chintila superioară	20% 13%	Risc de 11 ori mai mare de tromboză a stentului la 30 de zile Risc de 3,1 ori mai mare
[32] urgent și non-urgent (RECLOSE)	DL 600 mg MD 75 mg	LTA (10 p mol/L ADP) > 70% agregare		Tromboză de stent certă/probabilă

LD, doza de încărcare; MD, doza de intretinere.

0,69; 95% CI 0,56-0,81; *P* = 0,016; sensibilitate 81%; specificitate 53%).

Cel mai mare studiu prospectiv care leagă reacția clopidogrelului de rezultatele clinice a fost raportat de Sibbing și colegii de muncă. [41] Un total de 1608 de pacienți supuși implantării de stent cu eliberare de medicament au fost înrolați. Atât pacienții tratați anterior cu clopidogrel, cât și pacienții aflați sub tratament de întreținere cu clopidogrel au primit o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel cu 2 ore sau mai puțin înainte de ICP. Sângele integral a fost obținut din teaca arterială înainte de PCI. Agregarea trombocitelor a fost evaluată utilizând un test la punctul de îngrijire numit agregometrie plachetară cu electrozi multipli (MEA) și a fost cuantificată ca unitate de agregare (AU) și zonă sub curba AU (AU-min). O tăietură la țigla superioară quinn a definit un răspuns scăzut la clopidogrel. Persoanele cu răspuns scăzut au avut un risc semnificativ mai mare de tromboză a stentului la 30 de zile (2,2% vs. 0,2%; OR 9,4; 95% IC 3,1-28,4; *P* < 0,0001) și compusul de deces sau tromboză de stent definitiv (3,1% vs. 0,5% IC; 0,5%; 2,2-11,6; *P* < 0,001). A fost identificată o valoare limită optimă pentru prezicerea trombozei stent de 468 AU-min, cu sensibilitate de 70%, specificitate 84% și o zonă sub curbă de 0,78 (IC 95% 0,60-0,96; *P* = 0,001).

Astfel, mai multe studii au demonstrat implicațiile clinice ale răspunsului la clopidogrel la pacienții supuși PCI și sunt rezumate în Tabelul 21-1 . O revizuire sistematică

 și meta-analiză a lipsei de răspuns la clopidogrel și a rezultatelor cardiovasculare la pacienții supuși PCI cu stent-
I ing a fost raportat. [2] Au fost evaluate douăzeci și cinci de studii care au inclus un total I de 3688 de subiecți. Au fost incluși pacienți cu boală cardio- I vasculară și tratați cu 75 până la 325 mg aspirină. Conformitatea a fost confirmată direct în doar 21-14 studii, iar prevalența medie a non-reactivității la clopidogrel a fost de 21% (95% CI 17%-25%). Odds ratio cumulat de evenimente cardiovasculare adverse majore la cei care nu au răspuns la clopidogrel în comparație cu cei care au răspuns a fost 8,0 (IC 95% 3,4-19,0).

STRATEGII DE DEPĂȘIT NESEPSIBILITATE

Utilitatea clinică a ajustării terapiei în funcție de răspunsul la clopidogrel a fost investigată de Bonello și colegii [42] într-un studiu randomizat prospectiv multicentric. Un total de 162 de pacienți supuși PCI pentru angină stabilă sau angină instabilă/NSTEMI cu un VASP mai mare de 50% la 24 de ore după o doză de 600 mg de clopidogrel au fost randomizați în grupul de control sau în grupul ghidat de VASP. În ultimul grup, s-au putut administra până la 3 bolusuri suplimentare de 600 mg de clopidogrel în trepte de 24 de ore, iar indicele VASP a fost determinat la 12 ore după administrare până la obținerea unui indice VASP mai mare de 50%. Dacă indicele VASP nu a putut fi redus la mai puțin de 50%, PCI a fost efectuată fără doze de încărcare suplimentare. Din 78 de pacienți din grupul ghidat de VASP, 11 pacienți (14%) nu au putut avea VASP scăzut la mai puțin de 50% după a patra doză de încărcare. Apariția la 1 lună de deces CV, ST confirmată angiografic, SCA recurent și revascularizare recurentă a fost observată la opt pacienți (10%) din grupul de control, comparativ cu niciunul din grupul ghidat de VASP (P = 0,007). Rata de sângerare nu a fost diferită statistic între cele două grupuri (5% vs. 4%, P = 1). Același grup de investigatori a efectuat un studiu similar [43] cu o dimensiune a eșantionului mai mare (N = 429). Grupul ghidat de VASP a avut o rată semnificativ mai mică de ST definit la 30 de zile (0,5% vs. 4,2%, P < 0,01), o rată mai scăzută a evenimentelor CV majore (0,5% vs. 8,9%, P < 0,01) și o rată similară de sângerare (3,7% vs. 2,8%, P = .01).

Utilizarea agenților antiplachetari alternativi poate fi o opțiune pentru gestionarea lipsei de răspuns antiplachetare. Prasugrel, o tienopiridină de a treia generație, s-a dovedit că dă niveluri mai mari și mai consistente de metabolit activ după conversia dependentă de citocrom hepatic. Niveluri mai ridicate de inhibare a trombocitelor sunt atinse cu o variabilitate mai mică între pacienți și mai puțini pacienți care manifestă lipsă de răspuns. [44, 45] Într-adevăr, în comparație cu dozele aprobate de clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg și doză de întreținere de 75 mg), prasug rel (doză de încărcare 60 mg și doză de întreținere de 10 mg) a fost asociat cu rate scăzute de evenimente ischemice (moarte cardiovasculară, IM nonfatal sau stroke nefatal în grupul pragrel 9% vs. 12,1% în grupul cu clopidogrel; 95% IC 0,73 0,90; P < 0,001), dar în detrimentul sângerării majore (prasugrel 2,4% vs. clopidogrel 1,8%; HR 1,32; 98% IC = 1,63) supus PCI. [46] Antagoniști suplimentari ai receptorilor P2Y12, cum ar fi ticagrelor și elinogrel, au, de asemenea, potență sporită (cu potențialul de inhibare mai mare de 80% a agregării plachetare), debut mai rapid (de la secunde la aproximativ 60 de minute) și o variabilitate semnificativ redusă a răspunsului. Ele sunt în prezent evaluate în studiile clinice de fază II/III.

REZUMAT

Numeroase studii au documentat variabilitatea interindividuală a răspunsului inhibitor al trombocitelor la medicamentele antiplachetare orale. Există dovezi considerabile care demonstrează că hiposensibilitatea sau lipsa de răspuns la medicamentele antiplachetare în laborator (adică, rezistența) este asociată cu evenimente clinice adverse la diverse populații de pacienți cu boală aterosclerotică în fază stabilă sau instabilă sau în cadrul intervențiilor coronariene și periferice percutanate . Cu toate acestea, există limitări majore ale datelor disponibile în prezent. Numărul de pacienți studiați în toate aceste rapoarte este relativ mic. Modelele studiului nu sunt adecvate pentru controlul variabilelor de confuzie. Definițiile rezistenței anti-trombocite nu sunt uniforme. În studiile cu aspirina, doza de aspirină variază și respectarea tratamentului nu este verificată . Aplicarea clinică pe scară largă a testării funcției plachetare pentru determinarea rezistenței antiplachetare va necesita studii suplimentare pe populații mai mari, care definesc rezistența antiplachetă într-o manieră standardizată, folosind teste cu consistență și reproductibilitate, care corelează măsurătorile cu rezultatele clinice și care oferă strategii pentru modificarea regimurilor antiplachetare pentru a îmbunătăți rezultatul antiplachetar (de ex. agent). Testarea funcției trombocitelor de laborator este probabil completată de teste genetice bazate pe studiile genetice emergente [10-13] demonstrând că pacienții cu polimorfisme genetice cu pierdere a funcției au răspunsuri farmacocinetice și farmacodinamice modificate la clopidogrel și un risc crescut de evenimente cardiovasculare recurente, în special pentru purtătorii alelei CYP2C19*2, care au avut un risc de 3 ori mai mare de tromboză a stentului în comparație cu cei care nu sunt purtători.

Am văzut două studii mici în care adaptarea dozelor de încărcare de clopidogrel în funcție de testarea funcției trombocitelor a condus la îmbunătățirea rezultatelor clinice după PCI. Eficacitatea și siguranța creșterii dozei zilnice de clopidogrel (75 față de 150 mg pe zi) vor fi testate definitiv în studiul multicentric, dublu-orb, randomizat GRAVITAS. [47] În cazul lipsei de răspuns la aspirina, studiul ASCET recrutează pacienți stabili cu boală coronariană documentată angiografic pentru a evalua dacă trecerea la clopidogrel va fi superioară terapiei continue cu aspirina în îmbunătățirea rezultatelor clinice în rândul pacienților rezistenți la aspirină. [48] Monitorizarea de rutină a terapiei antiplachetare bazată pe recomandările ghidului va necesita finalizarea unor studii precum GRAVITAS, ASCET și altele. Pare rezonabil că, la fel cum agenții anti-hipertensivi, anti-hiperlipidemii și anticoagulanți sunt dozați ca răspuns la răspunsurile tensiunii arteriale, lipidelor și, respectiv, de coagulare, măsurile ex vivo ale răspunsurilor inhibitorii trombocitelor vor juca probabil un rol esențial în gestionarea pacienților cu boli cardiovasculare.

REFERINȚE

1. Bhatt DL: Rezistența la aspirină: Mai mult decât o simplă curiozitate de laborator. J Am Coll Cardiol 2004;43:1127-1129.
2. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al: Clopidogrel nonresponsiveness la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate cu stenting: O revizuire sistematică și meta-analiză. Am Heart J 2007;154:221-231.
3. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, și colab.: Variabilitatea răspunsului individual la clopidogrel: implicații clinice, management și perspective viitoare. J Am Coll Cardiol 2007;49:1505-1516.
4. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA: Supraestimarea detecției rezistenței trombocitelor la aspirina prin cartografierea trombocitelor cu trombelastograf și validarea prin agregometrie convențională folosind stimularea cu acid arahidonic. J Am Coll Cardiol 2005;46:1705-1709.
5. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al: Evaluarea efectelor legate de doză ale aspirinei asupra funcției trombocitelor: Rezultatele studiului Efectul trombocitar indus de aspirina (ASPECT). Tiraj 2007;115:3156-3164.
6. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G și colab.: Absorbția, metabolizarea și efectele antiplachetare ale dozelor de încărcare de 300, 600 și 900 mg de clopidogrel: Rezultatele ISAR-CHOICE (Stenting intracoronar și antitrombotic pentru regimul de doze immediate sau antitrombotice: 3 Efectul clopidogrelului). Tiraj 2005;112:2946-2950.
7. von Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A și colab.: Un studiu dublu-orb, randomizat, privind agregarea trombocitară la pacienții tratați cu o doză zilnică de 150 sau 75 mg de clopidogrel timp de 30 de zile. Eur Heart J 2007;28:1814-1819.

8. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB și colab.: Contribuția activității metabolice a citocromului hepatic P450 3A4 la fenomenul de rezistență la clopidogrel. Tiraj 2004; 109:166-171.
9. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al: Semnificația prognostică a reactivității trombocitelor post-clopidogrel evaluată printr-un test la punctul de îngrijire asupra evenimentelor trombotice după implantarea stentului cu eluție de medicament. Eur Heart J 2008;29:992-1000.
10. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF și colab.: Cytochrome P450 2C19 681G > Un polimorfism și o reactivitate plachetară ridicată la clopidogrel asociate cu rezultatul clinic advers de 1 an al intervenției coronariene percutanate elective cu stenturi cu eliberare de medicament sau metale goale. J Am Coll Cardiol 2008;51:1925-1934.
11. Frere C, Cuisset T, Morange PE și colab.: Efectul polimorfismelor citocromului p450 asupra reactivității trombocitelor după tratamentul cu clopidogrel în sindromul coronarian acut. Am J Cardiol 2008;101:1088-1093.
12. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, și colab.: determinanți genetici ai răspunsului la clopi dogrel și evenimente cardiovasculare. N Engl J Med 2009;360:363-375.
13. Mega JL, Close SL, Wiviott SD și colab: Polimorfismele citocromului p-450 și răspunsul la clopidogrel. N Engl J Med 2009;360:354-362.
14. Freedman JE, Hylek EM: Clopidogrel, genetică și sensibilitatea la medicamente. N Engl J Med 2009;360:411-413.
15. Stanek E, Aubert R, Flockhart D și colab.: Un studiu național al efectului inhibitorilor individuali ai pompei de protoni asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții tratați cu clopidogrel după stentarea coronariană: Studiul privind rezultatele clopidogrel Medco. Prezentat la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Las Vegas, NV, 6 mai 2009.
16. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al: Riscul de rezultate adverse asociat cu utilizarea concomitentă de clopidogrel și inhibitori ai pompei de protoni în urma sindromului coronarian acut. JAMA 2009;301:937-944.
17. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT și colab.: Un studiu bazat pe populație al interacțiunii medicamentoase dintre inhibitorii pompei de protoni și clopidogrel. CMAJ 2009;180:713-718.
18. Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.
19. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US și colab.: Efectul dozării aspirinei asupra funcției trombocitelor la pacienții diabetici și nondiabetici: o analiză din studiul efectului trombocitar indus de aspirina (ASPECT). Diabet 2007;56:3014-3019.
20. Coleman JL, Alberts MJ: Efectul dozei, pregătirii și retragerii de aspirină asupra răspunsului plachetar la voluntari normali. Am J Cardiol 2006;98:838-841.
21. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW: Urmărirea pe doi ani a răspunsului la aspirina și a non-respondenței aspirinei. Un studiu pilot care a inclus 180 de pacienți post-AVC. Thromb Res 1993;71:397-403.
22. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al: Răspunsul plachetar variabil la doze mici de AAS și riscul de deteriorare a membrelor la pacienții supuși angioplastiei arteriale periferice. Thromb Haemost 1997;78:1003-1007.
23. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI și colab.: Biosinteza tromboxanului rezistent la aspirina și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Tiraj 2002;105:1650-1655.
24. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al: O determinare prospectivă, oarbă a istoriei naturale a rezistenței la aspirină în rândul pacienților stabili cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-965.
25. Chen WH, Lee PY, Ng W, et al: Rezistența la aspirina este asociată cu o incidență mare a mionecrozei după intervenția coronariană percutanată non-urgentă, în ciuda tratamentului prealabil cu clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2004;43:1122-1126.
26. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al: Aspirina în doză mică crește rezistența la aspirina la pacienții cu boală coronariană. Am J Med 2005;118:723-727.
27. Chen WH, Cheng X, Lee PY și colab: Rezistența la aspirină și evenimentele clinice adverse la pacienții cu boală coronariană. Am J Med 2007;120:631-635.
28. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS și colab.: „Rezistența" la aspirină și riscul de morbiditate cardiovasculară: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ 2008;336: 195-198.
29. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO și colab: Rezistența la tienopiridine: detecția clinică a trombozei stentului coronarian prin monitorizarea fosforilării fosforilării fosfoproteinei stimulată de vasodilatator. Catheter Cardiovasc Interv 2003;59:295-302.
30. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Rezistența la clopidogrel este asociată cu risc crescut de evenimente aterotrombotice recurente la pacienții cu infarct miocardic acut. Circulation 2004;109:3171-3175.
31. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K și colab.: Reactivitatea trombocitelor la pacienți și evenimente recurente post-stenting: Rezultatele studiului PREPARE POST-STENTING. J Am Coll Cardiol 2005;46:1820-1826.
32. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ și colab.: Răspunsul la medicamente cu aspirina și clopidogrel la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate: rolul rezistenței duale la medicamente. J Am Coll Cardiol 2006;47:27-33.
33. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al: Reactivitate trombocitară înaltă post-tratament a identificat respondenți scăzuti la terapia antiplachetă duală cu risc crescut de evenimente cardiovascolare recurente după stentarea pentru sindromul coronarian acut. J Thromb Haemost 2006;4:542-549.
34. Geisler T, Langer H, Wydymus M și colab.: Răspunsul scăzut la clopidogrel este asociat cu rezultatul cardiovascular după implantarea stentului coronarian. Eur Heart J 2006;27: 2420-2425.
35. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP și colab: Impactul gradului de inhibare peri-intervențională a trombocitelor după încărcarea cu clopidogrel asupra rezultatului clinic precoce al plasării elective a stentului coronarian. J Am Coll Cardiol 2006;48:1742-1750.
36. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A și colab.: Impactul reactivității trombocitelor după administrarea de clopidogrel asupra trombozei stentului cu eluție de medicament. J Am Coll Cardiol 2007; 49:2312-2317.
37. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al: Risc crescut la pacienții cu agregare plachetară mare care primesc terapie cronică cu clopidogrel supuși intervenției coronariene percutanate: Terapia antiplachetă actuală este adecvată? J Am Coll Cardiol 2007; 49:657-666.
38. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al: Reactivitatea trombocitară post-tratament ridicată este asociată cu o incidență mare a mionecrozei după stentarea pentru sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST. Thromb Haemost 2007;97:282-287.
39. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M și colab: Impactul reactivității trombocitelor asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2007;50:1541-1547.
40. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F și colab: Măsurarea la punctul de îngrijire a răspunsului la clopidogrel prezice rezultatul clinic la pacienții supuși unei intervenții coronare percutanate rezultate ale studiului ARMYDA-PRO (terapia antiplachetară pentru reducerea daunelor miocardice în timpul angioplastiei-reactivității trombocitelor). J Am Coll Cardiol 2008;52:1128-1133.
41. Sibbing D, Braun S, Morath T și colab: Reactivitatea trombocitelor după tratamentul cu clopidogrel evaluată cu analiză la punctul de îngrijire și tromboză precoce a stentului cu eliberare a medicamentului. J Am Coll Cardiol 2009;53:849-856.
42. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C și colab.: Dozele de încărcare ajustate de clopidogrel în funcție de indicele de fosforilare a fosfoproteinelor stimulate de vasodilatator scăderea ratei de evenimente cardiovasculare adverse majore la pacienții cu rezistență la clopidogrel: un studiu prospectiv randomizat multicentric. J Am Coll Cardiol 2008;51:1404-1411.
43. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S și colab.: Doză de încărcare a clopidogrel personalizată în funcție de monitorizarea reactivității trombocitelor pentru a preveni tromboza stentului acută și subacută. Am J Cardiol 2009;103:5-10.
44. Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT, et al: Efectele inhibitoare ale trombocitelor și cocinetica farmacologică a prasugrelului după administrarea dozelor de încărcare și de întreținere la subiecții sănătoși. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47:377-384.
45. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT și colab.: Mai mare inhibare a agregării plachetare și variabilitate redusă a răspunsului cu prasugrel versus clopidogrel: o analiză integrată. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2007;12:205-212.
46. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL și colab.: Prasugrel în comparație cu clopidogrel cu doze mari de încărcare și de întreținere la pacienții cu intervenție coronariană percutanată planificată : Prasugrel în comparație cu Clopidogrel pentru inhibarea activării trombocitelor și agregarea-tromboliza în infarct miocardic. Tiraj 2007;116:2923-2932.
47. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al: Evaluarea terapiei individualizate cu clopidogrel după implantarea de stent cu eliberare de medicament la pacienții cu reactivitate trombocitară reziduală ridicată: Design și justificare a studiului GRAVITAS. Am Heart J 2009;157:818-824, 824 e811.
48. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H: Angina instabilă, accident vascular cerebral, infarct miocardic și moarte la non-respondenți la aspirină. Un studiu prospectiv, randomizat. Designul ASCET (Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). Scand Cardiovasc J 2004;38:353-356.

CHAPTER 22

Anticoagulants

Shannon M. Bates and Jeffrey I. Weitz

ROLUL TROMBOZEI ÎN CARDIACA ISCHEMICĂ

Deși, în scopul atribuirii tratamentului, sindroamele coronariene acute sunt împărțite în angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) și supradenivelare a segmentului ST miocardic în farct (STEMI), manifestările clinice în toate cele trei cazuri sunt de obicei declanșate de întreruperea plăcii aterosclerotice și de dezvoltarea plăcii superioare de ateroscleroză. [1-3] Trombii arteriali, care se formează în condiții de forfecare ridicată, constau din agregate plachetare ținute împreună de cantități mici de fibrină. [4] După ruperea plăcii, trombocitele aderă la componentele matricei subendoteliale nou expuse , în special colagenul și factorul von Willebrand, prin intermediul receptorilor exprimați constitutiv (Fig. 22-1). Trombocitele aderente se activează și recrutează trombocite suplimentare prin sinteza tromboxanului $_{A2}$ și eliberând adenozin difosfat (ADP). Activarea trombocitelor induce modificări conformaționale ale glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, unul dintre cei mai abundenți receptori de pe suprafața trombocitelor. Prin legarea fibrinogenului sau, în condiții de forfecare ridicată, a factorului von Willebrand, GP IIb/IIIa activat conformațional leagă trombocitele adiacente, [5] rezultând agregarea trombocitelor.

Deteriorarea peretelui vascular expune, de asemenea, celulele care exprimă factorul de țesut (TF) la sânge. [5] Macrofagele încărcate cu lipide din miezul plăcilor aterosclerotice sunt deosebit de bogate în TF, [3] explicând astfel tendința pentru formarea de trombi la locurile de ruptură a plăcii . TF expus leagă factorul VII activat, care se găsește în cantități mici în plasmă, precum și factorul VII. Odată legat de TF, factorul VII poate suferi autoactivare, crescând astfel concentrația locală a factorului VIIa. [6]

Complexul factor VIIa/TF, cunoscut și sub denumirea de tenază extrinsecă, activează factorii IX și X, conducând la generarea factorilor IXa și respectiv Xa. Factorul IXa se leagă de factorul VIIIa de pe suprafața trombocitelor activate pentru a forma tenază intrinsecă, un complex care activează și factorul X. Factorul Xa, generat prin complexele tenază extrinseci și intrinseci, se adună pe suprafața trombocitelor activate ca parte a complexului de protrombinază (factor Xa, factor Va și calciu) care transformă protrombina. Trombina transformă fibrinogenul în fibrină și activează factorul XIII, care, prin reticulare a rețelei de fibrină, stabilizează trombul trombocitar/fibrină. Trombina declanșează, de asemenea, creșterea trombului prin mai multe mecanisme. Își amplifică propria generație prin activarea prin feedback a factorilor V și VIII și servește, de asemenea, ca un agonist trombocitar puternic. [5] Trombul intraluminal rezultat suprapus peste placa aterosclerotică perturbată afectează fluxul sanguin.

Deoarece tromboza arterială implică activarea coagulării în plus față de agregarea trombocitară, majoritatea strategiilor actuale pentru prevenirea și tratamentul acesteia se concentrează atât pe atenuarea generării de trombine, cât și pe inhibarea agregării trombocitelor. Arterele coronare ocluzate de tromb pot avea fluxul sanguin restabilit prin mijloace mecanice sau farmacologice. Reperfuzia mecanică este efectuată prin angioplastia cu balon cu sau fără inserarea stentului coronarian, în timp ce terapia de reperfuzie farmacologică implică administrarea de medicamente fibrinolitice pentru a degrada componenta de fibrină a trombului coronar.

Terapia antitrombotică este principalul tratament al sindroamelor coronariene acute. Medicamentele antitrombotice se împart în trei categorii : agenți antiplachetari, anticoagulante și medicamente fibrinolitice (Fig. 22-2). Agenții antiplachetari inhibă activarea și/sau agregarea trombocitelor, în timp ce anticoagulantele vizează unul sau mai mulți factori de coagulare, atenuând astfel formarea de fibrină. După cum sa indicat mai devreme, medicamentele fibrinolitice sunt administrate pentru a degrada fibrina.

Acest capitol se concentrează pe anticoagulante. Anticoagulantele disponibile în prezent includ agenți parenterali și medicamente active pe cale orală. Agenții parenterali sunt heparina nefracționată (HNF), heparina cu greutate moleculară mică (HBPM) și fondaparinux. Deși HBPM și fondaparinux reprezintă avansuri față de HNF, acestea trebuie totuși administrate parenteral. Singurele anticoagulante disponibile pe cale orală autorizate pentru utilizare pe termen lung sunt antagoniștii vitaminei K. Deși eficiente, aceste medicamente au o fereastră terapeutică îngustă și o

ROLUL COORDONAT AL PLACHETELOR ȘI AL SISTEMULUI DE COAGULARE ÎN TROMBGENEZĂ

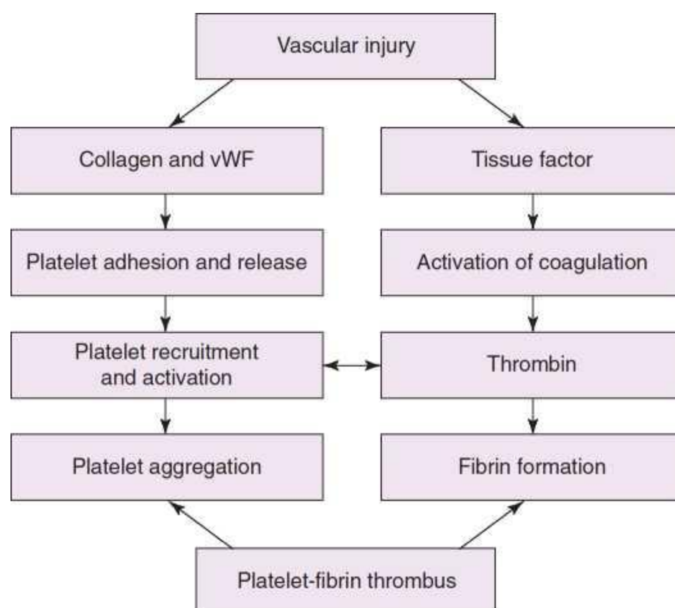
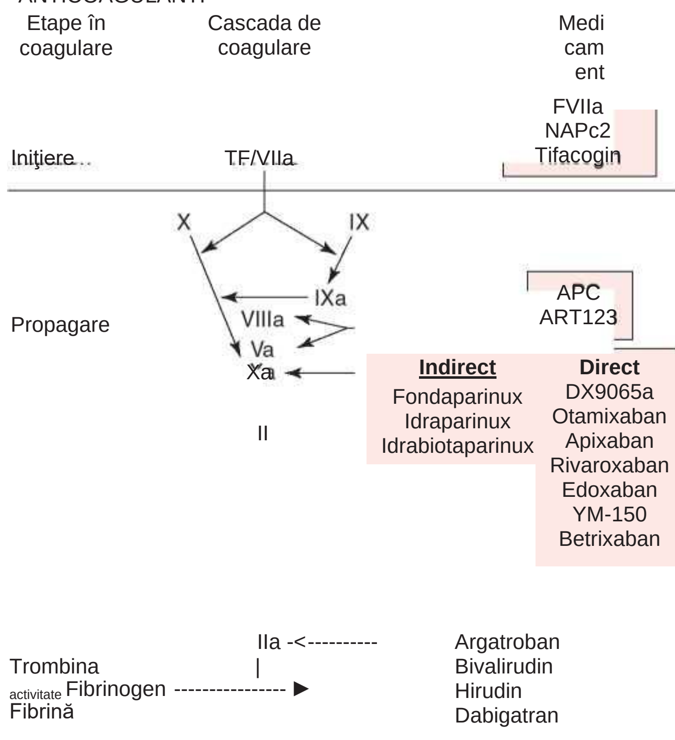


FIGURA 22-1 Rolul coordonat al trombocitelor și al sistemului de coagulare în trombogeneză. Leziunile vasculare declanșează simultan activarea și agregarea trombocitelor și activarea sistemului de coagulare. Activarea trombocitelor este inițiată prin expunerea colagenului subendotelial și a factorului von Willebrand (vWF) la care aderă trombocitele. Trombocitele aderente se activează și eliberează adenozin difosfat (ADP) și tromboxan A2 , agoniști plachetari care activează trombocitele ambientale și le recrutează la locul leziunii. Atunci când trombocitele sunt activate, glicoproteina IIb/IIIa de pe suprafața lor suferă o modificare conformațională care îi permite să lege fibrinogenul și să medieze agregarea trombocitară. Coagularea este declanșată de factorul tisular expus la locul leziunii. Factorul tisular declanșează generarea de trombine. Ca agonist trombocitar puternic, trombina amplifică recrutarea trombocitelor la locul leziunii. Trombina transformă, de asemenea, fibrinogenul în fibrină, iar firele de fibrină împletesc apoi agregatele plachetare împreună pentru a forma un tromb trombocitar/fibrină.

LOTURILE DE ACȚIUNE ALE AGENȚILOR ANTICOAGULANTI



IIa -<----------
Trombina |
activitate Fibrinogen ---------------- ▶
Fibrină

Argatroban
Bivalirudin
Hirudin
Dabigatran

FIGURA 22-3 Locurile de acțiune ale agenților anticoagulanți. Formarea complexului factor VII/factor tisular (VIIa/TF) declanșează coagularea. Acest complex activează factori IX și X. Forma activată a factorului IX (factor IXa), împreună cu cofactorul său activat, factorul VIIIa, propagă coagularea prin activarea factorului X. Factorul activat X (factorul Xa), cu cofactorul său, factorul V activat (factorul Va), transformă protrombina în trombina. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină. După cum sa indicat, diferitele anticoagulante vizează pași diferiți în aceste căi.

răspuns imprevizibil la doză, necesitând monitorizare frecventă pentru a se asigura că se obține un efect terapeutic. Concentrându-se pe anticoagulantele utilizate în gestionarea sindroamelor coronariene acute, vor fi revizuite mecanismele lor de acțiune și datele recente din studiile clinice care susțin utilizarea lor. O atenție deosebită va fi acordată anticoagulantelor dezvoltate mai recent și oportunităților prezentate de acești agenți.

ANTICOAGULANTE

Anticoagulantele disponibile în prezent includ atât agenți orali, cât și parenterali. Agenții parenterali cu acțiune rapidă sunt utilizați de obicei pentru tratamentul inițial al tromboembolismului arterial,

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTITROMBOTICE

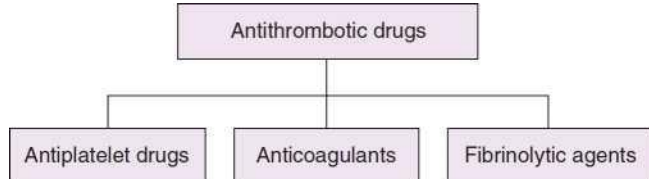


FIGURA 22-2 Clasificarea medicamentelor antitrombotice.

în timp ce agenții orali sunt utilizați pentru terapia pe termen lung. Anticoagulantele pot inhiba inițierea sau propagarea coagulării. Agenții care vizează complexul factor VIIa/TF blochează inițierea coagulării, în timp ce propagarea coagulării poate fi blocată de medicamente care vizează factorii IXa sau Xa sau prin inactivarea factorilor Va sau VIIIa, cofactori cheie în coagulare. Inhibitorii de trombină previn formarea fibrinei, blochează activarea prin feedback mediată de trombină a factorilor V și VIII și atenuează agregarea trombocitară indusă de trombină (Fig. 22-3).

INHIBITORI DE TROMBINE

Efectele procoagulante ale trombinei pot fi blocate fie prin inactivarea enzimei în sine, fie prin împiedicarea generării acesteia din proteinele de coagulare precursoare. Inhibitorii indirecti ai trombinei, cum ar fi HNF și HBPM, activează inhibitorul de trombină care apare în mod natural, antitrombina. Inhibitorii direcți de trombină acționează într-o manieră independentă de antitrombină, legându-se direct de trombină și blocând interacțiunea acesteia cu substraturile sale. Cei mai larg studiați inhibitori direcți ai trombinei sunt hirudina și bivalirudina.

INHIBITORI INDIRECTI DE TROMBINA

Heparină nefracționată

Mecanismul de acțiune

Heparina nefracționată acționează ca un anticoagulant prin activarea antitrombinei. [7] O secvență de pentazaharide, aleatoriu

22

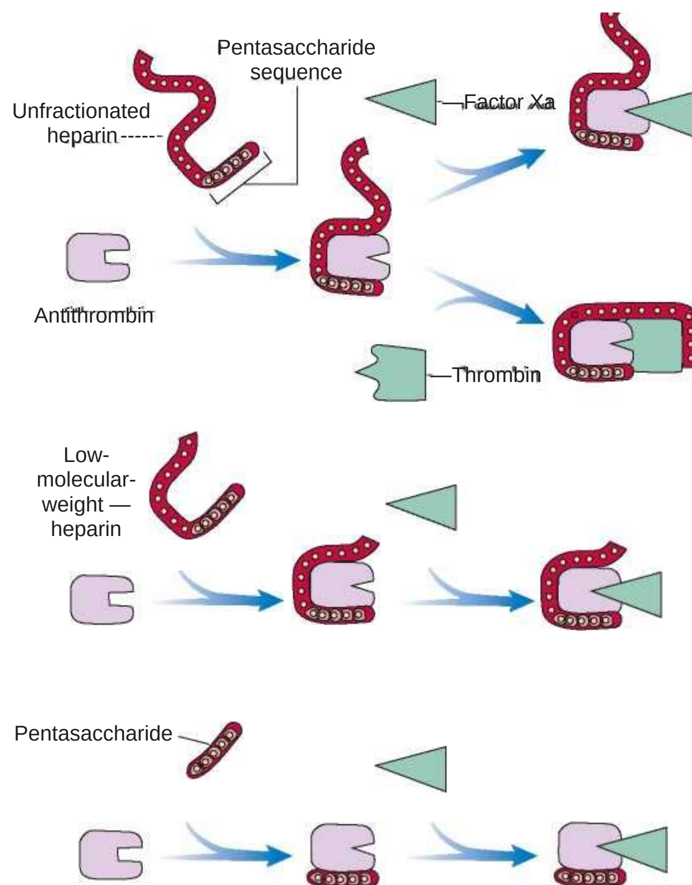


FIGURE 22-4 Mechanism of action of heparin, low-molecular-weight heparin and fondaparinux, a synthetic pentasaccharide. **A,** Heparin binds to antithrombin via its pentasaccharide sequence. This induces a conformational change in the reactive center loop of antithrombin that accelerates its interaction with factor Xa. To potentiate thrombin inhibition, heparin must simultaneously bind to antithrombin and thrombin. Only heparin chains composed of at least 18 saccharide units, which corresponds to a molecular weight of 5400, are of sufficient length to perform this bridging function. With a mean molecular weight of 15,000, all of the heparin chains are long enough to do this. **B,** Low- molecular-weight heparin (LMWH) has greater capacity to potentiate factor Xa inhibition by antithrombin than thrombin because, with a mean molecular weight of 4500 to 5000, at least half of the LMWH chains are too short to bridge antithrombin to thrombin. **C,** The pentasaccharide only accelerates factor Xa inhibition by antithrombin because the pentasaccharide is too short to bridge antithrombin to thrombin.

distribuit de-a lungul unei treimi din lanțurile de heparină, mediază interacțiunea dintre heparină și antitrombină (Fig. 22-4). La legare, heparina induce o modificare conformațională a buclei site-ului reactiv a antitrombinei care o schimbă de la un inhibitor lent al trombinei și al factorului Xa la un inhibitor foarte rapid al acestor enzime de coagulare. Pentru a spori inhibarea trombinei de către antitrombină, heparina trebuie să se lege simultan la enzimă și la inhibitor, promovând astfel formarea unui complex ternar trombină/antitrombină/heparină. [8, 9] Numai lanțurile care conțin pentazaharide care conțin cel puțin 13 unități de zaharide suplimentare și au o masă moleculară de 5400 sau mai mare sunt de lungime suficientă pentru a efectua această reacție de legătură. Spre deosebire de aceasta, deoarece formarea de punte este inutilă pentru a spori inactivarea factorului Xa de către antitrombină, lanțurile care conțin tasaharide stilou de orice lungime vor cataliza această reacție.

Indicatii

Infarct miocardic acut cu tromboliza. Rolul HNF subcutanat după tromboliza la pacienții tratați cu aspirină a fost examinat în trei studii randomizate mari multicentrice. [10-12] Împreună, aceste studii indică faptul că HNF subcutanată cu doze mari (12.500 de unități de două ori pe zi, începând cu 4 până la 12 ore după inițierea terapiei trombolitice) nu produce o reducere semnificativă statistic a mortalității pe termen lung, deși poate exista o reducere a deceselor în timpul perioadei de tratament. Mai mult, UFH produce o creștere mică, dar semnificativă statistic, a sângerărilor majore. Înlocuirea heparinei intravenoase cu heparina subcutanată nu oferă niciun avantaj în ceea ce privește reducerea mortalității și a accidentului vascular cerebral nefatal la pacienții cărora li se administrează streptokinază. [12] Pe baza în primul rând pe datele care sugerează un beneficiu precoce al mortalității, Ghidurile de consens al Colegiului American al Medicilor în Piept oferă o recomandare slabă pentru utilizarea HNF intravenoasă la pacienții cărora li se administrează streptokinază. [13]

Rezultatele studiilor mici de permeabilitate [14-16] și primul proces GUSTO [17] au fost invocate pentru a susține administrarea precoce de rutină a HNF intravenoasă la pacienții cărora li s-au administrat alți agenți litici (de exemplu, alteplază, anistreplasă, reteplază sau tenecteplază). Se recomandă ca astfel de pacienți să fie tratați cu heparină timp de 48 de ore. Continuarea după această perioadă trebuie luată în considerare numai la pacienții cu risc crescut de tromboembolism sistemic sau venos. [13] Meta-analize mai recente au arătat că nu există un beneficiu net al mortalității asociat cu HNF intravenoasă atunci când sunt utilizate în asociere cu trombolitice și aspirina în doză completă. [18, 19] În plus, terminarea timpurie a ambelor modele TIMI-9A [20] și GUSTO IIa [21] studiile din cauza sângerării majore excesive la pacienții cărora li s-a administrat HNF intravenoasă (în ciuda

faptului că doza de heparină utilizată a fost cu doar 20% mai mare decât cea utilizată în studiile anterioare), subliniază potențialele pericole ale dozei mari de HNF în acest context. Această îngrijorare se reflectă în recomandările ulterioare de a utiliza o nomogramă de dozare bazată pe greutate cu o intensitate redusă a tratamentului cu HNF la pacienții care primesc terapie trombolitică. [13, 22]

Cu excepția cazului în care există o contraindicație specifică, pacienților aflați în tromboliză coronariană și care nu primesc doze mari de HNF trebuie să li se administreze tromboprofilaxie cu terapie cu doze mici de heparină până la ambulatoriu. [13]

Angina instabilă/non-denivelare a segmentului ST - Infarct miocardic. Există o confuzie considerabilă și controversă cu privire la recomandările pentru utilizarea HNF la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI. Interpretarea datelor este dificilă din cauza variațiilor în regimuri, a eterogenității populației de pacienți și a dimensiunii reduse a studiului. Un număr de studii mici au arătat beneficii limitate atunci când heparina este adăugată la aspirină la acești pacienți. [23-25] O meta-analiză a acestor studii a demonstrat o reducere cu 33% a riscului relativ de IM sau deces prin adăugarea de HNF intravenoasă la aspirină la pacienții cu angină instabilă. [26] Deși această diferență nu a fost semnificativă statistic, ea sugerează că ar putea exista un beneficiu. Prin urmare, ghidurile de practică actuale susțin utilizarea HNF intravenoasă în plus față de aspirina pentru tratarea anginei instabile. [27]

Intervenții coronariene percutanate. UFH intravenoasă a fost utilizată încă de la apariția intervențiilor coronare percutanate pentru a preveni formarea de tromb arterial la locul leziunii arteriale și pentru a reduce trombogenitatea echipamentului cateterului și a firelor de ghidare utilizate în timpul procedurii. [28, 29] Nu există dovezi care să susțină utilizarea de rutină a heparinei postprocedurale la pacienții supuși angioplastiei coronariene necomplicate. [30, 31]

Limitele heparinei nefracționate

Întreruperea tratamentului cu HNF la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI este asociată cu o grupare a evenimentelor ischemice recurente [32, 33.] iar închiderea bruscă a vaselor după angioplastia coronariană reușită are loc la până la 10% dintre pacienți, în ciuda utilizării de heparină în doze mari în plus față de aspirina. [28] Această reactivare a procesului trombotic după întreruperea heparinei a fost atribuită, cel puțin parțial, incapacității complexului heparină/antitrombină de a inactiva trombina legată de fibrină, [34, 35.] produse de degradare a fibrinei , [34] și factorul X activat (factor Xa) legat de trombocitele activate prinse în tromb. [36, 37] Prin activarea pro - trombinei, factorul Xa legat crește cantitatea de trombină disponibilă pentru a se lega de fibrină. [36] Deoarece trombina legată de fibrină rămâne activă enzimatic și protejată de inactivare, [34] poate declanșa creșterea trombilor prin activarea locală a trombocitelor [38] și amplificarea coagularii. [39]

Legarea nespecifică a UFH de celulele endoteliale, proteinele plasmatice sau proteinele eliberate de trombocitele activate la locul rupturii plăcii [40-42] duce la o biodisponibilitate redusă, un timp de înjumătățire dependent de doză și un răspuns anticoagulant imprevizibil. [43] Acest lucru necesită o monitorizare atentă de laborator atunci când HNF este administrată în doze terapeutice.

Avantajele heparinei nefracționate

UFH are avantaje față de alte anticoagulante. În primul rând, efectele sale anticoagulante pot fi neutralizate rapid și complet de sulfatul de protamină, o caracteristică utilă dacă apare sângerare sau este necesară bypass cardiopulmonar urgent. În al doilea rând, UFH nu este eliminată de rinichi și, prin urmare, poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală.

Doze

Deoarece răspunsul anticoagulant la HNF variază de la un pacient la altul, monitorizarea de laborator este esențială pentru a se asigura că se obține o anticoagulare adecvată. UFH este de obicei monitorizată - utilizând timpul parțial de tromboplastină activat (aPTT). [44] Intervalul terapeutic aPTT, care vizează un efect anticoagulant minim și unul maxim, diferă în funcție de reactivul aPTT și coagulometrul utilizat pentru efectuarea testului. [45] Mai multe studii au demonstrat că utilizarea unui nomogram pentru ajustarea dozelor de heparină îmbunătățește probabilitatea de a obține un efect terapeutic. [44, 46]

În general, dozele de heparină recomandate pentru tratarea - sindroamelor coronariene acute sunt mai mici decât cele pentru tratarea tromboembolismului venos. Deși este acceptat faptul că intervalul terapeutic aPTT pentru tratamentul tromboemboliei venoase - corespunde unui nivel de heparină de 0,3 până la 0,7 unități anti-Xa/ml (0,2 până la 0,4 unități/ml prin titrare cu protamină), [47] intervalul terapeutic pentru indicațiile coronariene este necunoscut, dar este probabil să corespundă nivelurilor de heparină care sunt cu aproximativ 10% mai mici decât cele necesare pentru tratarea pacienților cu tromboembolie venoasă . La pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI, Colegiul American de Cardiologie recomandă inițierea HNF intravenoasă cu un bolus de 60 până la 70 unități/kg până la maximum 5000 unități, urmat de o doză inițială de întreținere de 12 până la 15 unități/kg/oră (maximum 1000 unități/oră). [22, 27] Pacienții cu IM acut tratați cu trombolitice ar trebui să primească doze și mai mici. Aici bolusul recomandat de HNF este de 60 unități/kg până la o doză maximă de 4000 unități la inițierea trombolizei, urmată de o perfuzie inițială de întreținere de 12 unități/kg/oră, până la o doză maximă de 1000 unități. [13, 48] Se sugerează ca HNF să fie continuată timp de 48 de ore după tromboliza. Dozele profilactice de heparină variază de la 5000 la 7500 de unități subcutanat de două ori pe zi. [13]

Intervenții coronariene percutanate

Monitorizarea anticoagulării cu heparină la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate se realizează folosind timpul de coagulare activat (ACT), mai degrabă decât aPTT, din cauza necesității rezultatelor la punctul de îngrijire și deoarece dozele mari de heparină utilizate în aceste situații produc rezultate incomensurabil de mari ale aPTT. Pacienții care efectuează angioplastie coronariană percutanată (PTCA) sau plasarea de stent fără utilizarea concomitentă de antagoniști GP IIb/IIIa trebuie să primească un bolus de heparină de 60 până la 100 unități/kg înainte de procedură. Bolusuri de creștere mentale trebuie administrate pentru a menține ACT la 250 până la 350 de secunde în timpul procedurii. Învelișul trebuie îndepărtat la 4 până la 6 ore după un PTCA necomplicat. Continuarea terapiei cu heparină depinde dacă la sfârșitul procedurii este detectată un tromb sau o disecție a peretelui vasului mare . La pacienții cărora li se administrează concomitent antagoniști ai GP IIb/IIIa , bolusul de heparină trebuie redus la 50 până la 70 de unități/kg și trebuie administrate bolusuri progresive pentru a menține ACT între 200 și 250 de secunde. [28]

Efecte secundare

Complicația majoră a UFH este hemoragia. Riscul absolut de hemoragie depinde de doza totală de heparină, de vârsta pacientului, de tendința de sângerare și de utilizarea concomitentă de medicamente trombolitice, agenți antiplachetari și anticoagulante orale. [49] Riscul de hemoragie majoră variază de la 1% la 5% atunci când heparina este adăugată la aspirină la pacienții cu risc scăzut și este de până la 19% la pacienții tratați cu heparină care primesc terapie trombolitică concomitentă. [50]

O altă complicație este trombocitopenia indusă de heparină (HIT), care se dezvoltă de obicei între 5 și 15 zile după inițierea heparinei, deși poate apărea în câteva ore la pacienții expuși anterior la heparină. [51] S-a estimat că tromboza arterială sau venoasă apare la până la 50% dintre pacienții cu acest sindrom. Tromboza venoasă este mai frecventă, dar tromboza arterială care include IM, accident vascular cerebral ischemic sau ischemia membrelor poate apărea la pacienții cu HIT.

HIT este inițiată atunci când heparina se leagă de trombocite, determinând activarea trombocitelor [52] și eliberarea factorului plachetar 4. Heparină

CASETA 22-1 Contraindicații ale terapiei anticoagulante

Absolut

- Sângerare activă
- Diateză hemoragică severă
- Trombocitopenie severă
- Neurochirurgie recentă, chirurgie oculară (excluzând operația de cataractă) sau sângerare intracraniană

Relativ

- Trombocitopenie moderată
- Diateza hemoragică
- Metastaze cerebrale
- Traumă majoră recentă
- intervenții chirurgicale abdominale majore recente (<1 sau 2 zile)
- Sângerări gastrointestinale sau genito-urinale în trecut 14 zile
- Endocardita
- Hipertensiune arterială severă
- Tensiune arterială sistolică > 200 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică > 120 mm Hg la prezentare

TABELUL 22-1 Avantajele heparinei cu greutate moleculară mică față de heparina nefracționată

Avantaj	Efect	Consecință clinică
Mai bine biodisponibilitate	Niveluri mai mari de medicament atinse după injectarea subcutanată	Administrare subcutanată pentru profilaxie sau tratament
Legarea redusă de proteine	Răspuns anticoagulant mai previzibil	Monitorizarea de rutină este inutilă
Clearance de legare redusă la endoteliale celule și macrofage	și clearance-ul predominant prin mecanisme renale	Timpul de înjumătățire plasmatică mai lung permite administrarea o dată pe zi
Legarea redusă de osteoblaste	Reducerea activării osteoclastelor	Incidență mai scăzută a osteopeniei și risc mai mic de osteoporoză și fracturi asociate cu heparină cu tratament prelungit
Afinitate redusă pentru trombocite și factorul trombocitar 4	Mai puțină activare a trombocitelor 1 cu eliberare redusă de factor trombocitar 4; formarea redusă de complexe heparină/factor	Incidența redusă a trombocitopeniei induse de heparină

se leagă de factorul plachetar 4, îi modifică conformația și induce formarea de anticorpi împotriva complexului heparină/factor 4 trombocitar. [53,54] Legarea simultană a acestor anticorpi, de obicei de tip IgG, la complexul heparină/factorul 4 plachetar și la receptorii Fc plachetari determină activarea trombocitelor . Se crede că tromboza este declanșată de activarea trombocitelor mediată de complexul imun, care determină formarea de microparticule trombocite. Servind drept suprafață de fosfolipide pe care se adună factorii de coagulare, aceste microparticule pot promova generarea de trombine, [55] declanșând astfel tromboza.

Când este administrată mai mult de 1 lună, heparina poate provoca osteoporoză. [43,56] Reacții alergice, [57] alopecie, necroza pielii , [58] și hipoaldosteronism [59] sunt complicații rare ale terapiei cu HNF.

Contraindicații și interacțiuni medicamentoase

Dozele terapeutice de HNF nu trebuie administrate pacienților care sângerează activ sau care prezintă un risc crescut de diateze hemoragice care pun viața în pericol (caseta 22-1). UFH nu trebuie administrată la pacienții cu antecedente de HIT.

Utilizarea concomitentă de anticoagulante orale, agenți antiplachetari, medicamente fibrinolitice și antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa crește riscul de hemoragie. [13,49]

Heparină cu greutate moleculară mică

Mecanismul de acțiune

Heparinele cu greutate moleculară mică (HBPM), care au înlocuit HNF pentru majoritatea indicațiilor, sunt fragmente de HNF produse prin procese de depolimerizare chimică sau enzimatică care produc lanțuri de glicozaminoglicani cu o masă moleculară medie de aproximativ 5000 daltoni. [60] Ca și HNF, HBPM acționează ca anticoagulante prin activarea antitrombinei printr-o secvență pentazaharidă găsită pe aproximativ 20% din aceste lanțuri mai mici de heparină (vezi Fig. 22-4). [7] HBPM prezintă o activitate mai mică împotriva trombinei decât împotriva factorului Xa, deoarece mai puțin de jumătate din lanțurile de heparină sunt suficient de lungi pentru a lega antitrombină la trombină. [8,61] Deoarece cataliza heparină a inhibării factorului Xa de către antitrombină nu necesită o punte între factorul Xa și antitrombină, lanțurile mai mici care conțin pentazaharide din HBPM își păstrează capacitatea de a cataliza inhibarea factorului Xa.

Deoarece legarea de celulele endoteliale și de proteinele plasmatice este dependentă de lungimea lanțului, lanțurile mai lungi de heparină având afinitate mai mare decât lanțurile mai scurte, HBPM se leagă mai puțin avid de proteinele plasmatice [62,63] și endoteliul [64] decât UFH. În consecință, HBPM produc un răspuns la doză mai previzibil [65,66] decât HNF și au un timp de înjumătățire mai lung. Cu aceste avantaje farmacocinetice, monitorizarea de rutină a coagulării HBPM nu este necesară. Avantajele HBPM față de HNF sunt rezumate în Tabelul 22-1 . Deoarece HBPM sunt eliminate în principal de rinichi și timpul lor de înjumătățire biologică este prelungit la pacienții cu insuficiență renală, [67] monitorizarea este necesară atunci când se administrează doze terapeutice pacienților cu insuficiență renală. [67] La acești indivizi, doza de HBPM trebuie ajustată pentru a obține o concentrație maximă de heparină anti-factor Xa de 0,5 până la 1,2 unități/ml, în funcție de utilizarea unei doze o dată sau de două ori pe zi și de tipul de HBPM utilizat. Monitorizarea poate fi, de asemenea, recomandabilă la pacienții obezi, deși dozarea ajustată în greutate duce de obicei la niveluri terapeutice anti-factor Xa.

Indicatii

Infarct miocardic cu tromboliza. Există experiență limitată cu HBPM în STEMI. În comparație cu placebo la pacienții cărora li s-a administrat tromboliza în patru studii mici, HBPM a redus reinfarctul, dar a fost asociat cu un risc crescut de sângerare majoră, inclusiv hemoragie intracraniană. [68-71] În studiul CREATE, în care 15.570 de pacienți cu supradenivelare a segmentului ST sau bloc nou de ramură stângă care se prezintă în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor au fost randomizați la reviparină ajustată în funcție de greutate sau placebo, în plus față de tratamentul obișnuit cu fibrinoliză și terapie antiplachetă, tratamentul cu HBPM a fost asociat cu o reducere a rezultatului compoziției miocardice primare sau a decesului cardiac. AVC la 7 zile. [72] Din nou, a existat un exces mic, dar semnificativ, de accidente vasculare cerebrale hemoragice, precum și o creștere a frecvenței sângerărilor majore sau amenințătoare de viață la pacienții randomizați la reviparină. Cu toate acestea, în general, beneficiul clinic net (rezultatul compus al decesului, IM, accident vascular cerebral și hemoragie care pune viața în pericol la 7 zile) a rămas în favoarea reviparinei. [72]

Un număr de studii de dimensiuni mici până la moderate au comparat enoxaparina cu HNF ca adjuvant al trombolizei [73-77] și la pacienții cu STEMI neeligibili pentru tromboză. [78] În general, terapia cu enoxaparină a fost asociată cu o reducere a reinfarcțiilor , dar cu o creștere a sângerărilor majore, fără o reducere globală a mortalității. [79] Sângerările majore au fost observate mai frecvent la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. [74] Sa emis ipoteza că acesta a fost rezultatul utilizării inițiale a unui bolus intravenos de enoxaparină neajustat în greutate și al eșecului de a modifica doza de enoxaparină în funcție de funcția renală . În consecință, în studiul ExTRACT TIMI 25 care a comparat enoxaparina pentru o medie de 7 zile cu HNF pentru o mediană de 2 zile la pacienții cărora li s-a administrat fibrinoliză pentru STEMI80, bolusul inițial de 30 mg de enoxaparină intravenoasă a fost eliminat și doza de enoxaparină a fost ajustată la fiecare mg/kg de 12 ore subcut. (până la maximum 100 mg) până la 0,75 mg/kg subcutanat la fiecare 12 ore (până la maximum 75 mg) la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. Au fost făcute ajustări suplimentare ale dozelor pentru creșterile nivelurilor inițiale ale creatininei. Rezultatul primar de eficacitate al mortalității de toate cauzele și al reinfarctului nonfatal la 30 de zile a fost semnificativ mai scăzut în brațul cu enoxaparină decât la cei cărora li s-a administrat HNF. Beneficiul enoxaparinei a fost, de asemenea, evident la 48 de ore, când ambele tratamente au fost active. Din nou, a existat o creștere semnificativă a sângerărilor majore și minore la 30 de zile la pacienții tratați cu enoxaparină. Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă în frecvența hemoragiilor intracraniene între grupurile tratate cu enoxaparină și HNF, iar beneficiul clinic net (mortalitate la 30 de zile, IM nonfatal sau sângerare majoră) a rămas în favoarea enoxaparinei.

Angina instabilă/non-denivelare a segmentului ST - Infarct miocardic. Un număr de studii randomizate au examinat rolul HBPM la pacienții tratați cu aspirină cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. [81-86] Când este adăugată la aspirină în situația acută, dalteparina este superioară placebo, [81] dar similar cu HNF, pentru prevenirea decesului și a IM. [82] În schimb, un curs scurt de terapie cu enoxaparină are ca rezultat o reducere a riscului de deces, infarct miocardic și angină pectorală recurentă în comparație cu HNF; această reducere este susținută cel puțin 1 an. [83,85,87] O altă HBPM, nadroparina, nu s-a dovedit a fi mai eficientă decât HNF la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI. [85]

Motivul diferenței dintre rezultatele studiilor care utilizează dalteparină [82] și nadroparină [85] și cei care folosesc enoxaparin [83, 84] este incert. Dalteparina și nadroparina sunt depolimerizate prin diferite metode chimice de la enoxaparină și toate cele trei HBPM au distribuții diferite ale greutății moleculare . Cu toate acestea, este puțin probabil ca aceste diferențe să explice rezultatele mai favorabile observate cu enoxaparina, deoarece un regim de HBPM mai agresiv (atât în ceea ce privește unitățile anti-Xa, cât și anti-IIa) a fost utilizat în studiul care compară dalteparina cu UFH [82.] decât în studiile care conțin enoxaparină. [83, 84] Deși regimurile de dozare cu HNF au fost similare în toate studiile, durata medie a terapiei cu HNF a fost mai scurtă decât cea a terapiei cu HBPM într-unul dintre studiile de evaluare a enoxaparinei. [84] În plus, ratele de evenimente la pacienții cărora li s-a atribuit HNF au fost mai mari în studiile de evaluare a enoxaparinei83 , 84 . decât în studiul de evaluare a dalteparinei. [82] Deși rezultatele favorabile cu enoxaparină ar fi putut fi rezultatul întâmplării, această explicație este mai puțin probabilă, având în vedere că există două studii pozitive cu acest medicament. [83, 84] Într-o comparație randomizată, deschisă, un singur centru, a două preparate cu HBPM, în care 438 de pacienți cu NSTEMI au fost randomizați să primească 100 unități/kg de enoxaparină de două ori pe zi sau 175 unități/kg de tinzaparină o dată pe zi timp de până la 7 zile, în plus față de îngrijirea obișnuită, enoxaparina a fost superioară obiectivului refractarii, prevenirea tinzaparinei primare, angină pectorală sau reapariția anginei instabile în ziua 7). [88, 89] Superioritatea enoxaparinei a fost menținută până în ziua 30. Superioritatea enoxaparinei a fost determinată în primul rând de diferențele dintre ratele anginei recidivante în ziua 7 și ziua 30, deși a existat și o diferență în frecvența IM în ziua 30. Numărul de evenimente hemoragice a fost similar în cele două grupuri. [88]

În general, HBPM este asociată cu rezultate cel puțin la fel de favorabile ca HNF în acest cadru. Având în vedere aceste rezultate, comoditatea practică de utilizare și riscul redus de HIT, HBPM par a fi o alegere mai bună în acest context decât HNF. [13]

Utilizarea prelungită a HBPM la pacienții cu angină instabilă a fost examinată în patru studii. [81,82,84,86] În primele două, utilizarea prelungită a unei doze reduse de dalteparină o dată pe zi după ziua 6 nu a oferit niciun beneficiu suplimentar față de aspirina. [81, 82] Deși 3 luni de tratament cu o doză mai mare de dalteparină de două ori pe zi au redus semnificativ riscul de deces și infarct miocardic în comparație cu placebo la 30 de zile în studiul FRISC II, aceste beneficii nu au fost susținute în timpul urmăririi pe termen lung. [86] În mod similar, niciun beneficiu suplimentar, în afară de cel observat cu administrarea în spital, nu a fost derivat din continuarea administrării subcutanate a enoxaparinei o dată pe zi în regim ambulatoriu. [84] Având în vedere aceste rezultate și riscul crescut de complicații hemoragice cu anticoagularea prelungită, rolul HBPM în ambulatoriu rămâne controversat.

22 > t »

Combinația de HBPM și inhibitori ai GP IIb/IIIa a fost examinată într-un număr de studii. Rezultatele investigațiilor inițiale au sugerat că combinația de HBPM cu inhibitori ai GP IIb/IIIa este probabil să fie cel puțin la fel de sigură și eficientă ca HNF plus antagoniștii GP IIb/IIIa la această populație de pacienți. [90-92] Aceste constatări au fost confirmate într-un studiu de non-inferioritate, multicentric, deschis ulterior, la pacienții cu NSTEMI care au primit tirofiban, în care 2026 de participanți au fost randomizați să primească enoxaparină (1 mg/kg subcutanat la fiecare 12 ore) și 1961 au primit HNF. [93] Enoxaparina a fost neinferioară (dar nu superioară) cu HNF în ceea ce privește obiectivul final compozit primar de deces, IM recurent sau ischemie refractară la 7 zile. Ratele de sângerare au fost scăzute și similare în ambele brațe de tratament.

Angioplastie coronariană percutanată. HBPM înlocuiește heparina pentru tratamentul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST, dintre care mulți vor necesita intervenții coronariene percutanate și există o experiență tot mai mare cu HBPM pe termen scurt în locul HNF în acest context. Siguranța și eficacitatea acestor proceduri nu par a fi diminuate de această înlocuire. [94-98]

Monitorizarea nivelurilor de HBPM în timpul intervențiilor coronariene percutanate este dificilă și, în consecință, au fost dezvoltate strategii de dozare empirice. În studiul SYNERGY, mai mult de 10.000 de pacienți cu risc înalt fără supradenivelare a arterei coronare acute cu intervenție invazivă precoce planificată au fost randomizați pentru a primi HNF sau enoxaparină, în plus față de medicamentele de rutină (inclusiv aspirina, clopidogrel și antagoniștii GP IIb/IIIa). [98] Enoxaparina a fost administrată subcutanat în doză de 1 mg/kg la fiecare 12 ore. Pentru pacienții repartizați aleatoriu la enoxaparină, cateterizarea cardiacă a fost efectuată în orice moment după administrare, iar teaca a fost îndepărtată la cel puțin 6 până la 8 ore după ultima doză de HBPM. Dacă ultima doză de enoxaparină a fost administrată cu mai puțin de 8 ore înainte de umflarea balonului, nu s-a administrat HBPM suplimentar în timpul intervenției coronariene percutanate. Cu toate acestea, dacă ultima doză de enoxaparină a fost administrată cu 8 ore sau mai mult înainte de umflarea balonului, 0,3 mg/kg de enoxaparină a fost administrată intravenos înainte de a continua cu intervenția. Dacă a fost utilizată enoxaparină intravenoasă, teaca ar putea fi îndepărtată la cel puțin 4 până la 6 ore după doza suplimentară. Dozarea HNF a fost conform ghidurilor stabilite. Enoxaparina nu a fost inferioară (dar nu superioară) cu HNF în ceea ce privește rezultatul primar de eficacitate al decesului de orice cauză sau al IM nefatal în primele 30 de zile după randomizare. Cu toate acestea, a existat un exces modest de sângerare majoră (dar nu severă) cu strategia enoxaparină.

 Administrarea pe termen scurt a HBPM după intervenția percutanată nu pare să reducă apariția evenimentelor ischemice precoce [99] sau restenoza [100-103] și, prin urmare, utilizarea prelungită a HBPM nu poate fi recomandată în acest scop.

Doze

În general, atunci când este administrată în doze de tratament, HBPM poate fi administrată subcutanat o dată sau de două ori pe zi, în doze ajustate în funcție de greutate, fără monitorizare de laborator. [104] Cu toate acestea, pentru majoritatea HBPM disponibile, doar regimurile de dozare de două ori pe zi au fost evaluate la pacienții cu sindroame coronariene acute. Pentru dalteparină, doza recomandată este de 120 unități anti-Xa/kg de două ori pe zi, [81, 86] în timp ce pentru enoxaparină este de 100 unități anti-Xa/kg (1 mg/kg) de două ori pe zi. [83, 84] La pacienții cărora li se administrează enoxaparină înainte de intervenția percutanată, se recomandă un bolus intravenos de 0,3 mg/kg dacă ultima doză de enoxaparină este administrată între 8 și 12 ore înainte de procedură . [98] Pentru pacienții cu STEMI acut care primesc terapie litică și enoxaparină, care au vârsta mai mică de 75 de ani și au funcție renală normală, se recomandă un bolus intravenos inițial suplimentar de 30 mg de enoxaparină [80] ; cu toate acestea, bolusul este eliminat și doza de enoxaparină redusă la 75 unități/kg la fiecare 12 ore pentru cei cu vârsta de cel puțin 75 de ani. Pe baza rezultatelor studiului CREATE, [72] dacă reviparina este utilizată la pacienții cu STEMI care primesc tromboliza, dozele recomandate la fiecare 12 ore sunt 3436 unități pentru pacienții cu greutatea mai mică de 50 kg, 5153 unități pentru cei cu greutatea între 50 și 75 kg și 6871 unități pentru cei cu greutatea mai mare de 75 kg. Tratamentul trebuie continuat timp de 7 zile.

Efecte secundare și interacțiuni medicamentoase

Pe baza rezultatelor studiilor care compară HBPM cu HNF la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST , HBPM nu crește riscul de sângerare majoră. [81-84] În studiul TIMI-11A, pacienții care au primit mai mult de 1 mg/kg (100 U/kg) de enoxaparină subcutanat de două ori pe zi au avut mai multe șanse de a dezvolta hemoragie majoră. [105] Aceste constatări sugerează că 1 mg de enoxaparină subcutanat de două ori pe zi reprezintă doza maximă care poate fi sigură administrată în acest context. Utilizarea HBPM la pacienții cărora li se administrează terapie litică a fost asociată cu un mic exces absolut de sângerare gravă în comparație cu cea observată la pacienții cărora li s-a administrat HNF, [72,74,79.] mai ales la cei peste 75 de ani sau cu disfunctie renala. [74]

Sulfatul de protamină, utilizat pe scară largă ca antidot pentru a neutraliza dozele mari de HNF administrate la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass cardiopulmonar și pentru a antagoniza efectele secundare hemoragice ale acestuia, blochează complet efectele inhibitoare ale HBPM asupra trombinei. Deoarece numai lanțurile mai lungi de HBPM leagă sulfatul de protamină, activitatea anti-Xa a HBPM este complet inversată. [106] Deși studiile pe modele animale de laborator sugerează că sângerarea produsă de concentrații foarte mari de HBPM este redusă cu sulfatul de protamină, lipsesc [107] studii similare la oameni.

Există dovezi dintr-un studiu randomizat că incidența formării IgG induse de heparină și a HIT este mai mică la pacienții tratați cu doze profilactice de HBPM decât la cei tratați cu doze mici de HNF, [108.] posibil pentru că HBPM provoacă mai puțină activare a trombocitelor [52] și eliberarea factorului trombocitar 4 și pentru că afinitatea mai scăzută a HBPM pentru factorul trombocitar 4 are ca rezultat formarea redusă a complexelor heparină/factor trombocitar 4.

Legarea heparinei de osteoblaste [109] și activarea osteoclastelor sunt dependente de lungimea lanțului și la modelele animale, pierderea osoasă este mai puțin marcată cu HBPM decât cu HNF. [110, 111] Aceste constatări de laborator sunt în concordanță cu rezultatele unor mici - studii randomizate care au arătat o incidență mai mică a fracturilor osoase [112] și scăderea densității minerale osoase [113] la pacienții repartizați la HBPM decât la cei randomizați la HNF. Trebuie remarcat, totuși, că riscul de osteoporoză cu HBPM pe termen lung nu a fost încă stabilit în studii ample.

Contraindicatii

HBPM nu trebuie utilizat la pacienții care au contraindicații absolute la terapia anticoagulantă (vezi Caseta 22-1). Riscul de hemoragie este crescut cu utilizarea concomitentă de anticoagulante orale, agenți antiplachetari sau medicamente trombolitice. [49]

Deși incidența HIT este mai mică la pacienții tratați cu HBPM decât la cei cărora li se administrează HNF, [108] există un grad ridicat de reactivitate încrucișată in vitro între HBPM și anticorpul care provoacă HIT. [114] În plus, administrarea HBPM poate fi asociată cu dezvoltarea trombocitopeniei , atât la indivizii neexpuși anterior, cât și la cei cu antecedente de HIT. [115-117] Prin urmare, HBPM nu trebuie administrată la pacienții cu HIT stabilită.

Cel mai bine este probabil să evitați HBPM la pacienții cu disfuncție renală semnificativă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut), deoarece aceste medicamente sunt eliminate prin rinichi. [67, 104] Dintre diferitele HBPM, tinzaparina este cel mai puțin probabil să se acumuleze la pacienții cu insuficiență renală, deoarece are cea mai mare greutate moleculară medie și prezintă o excreție renală mai mică decât celelalte.

Fondaparinux

Acest analog de pentazaharid sintetic de prima generație are afinitate mare pentru antitrombină. [118, 119] Deoarece este prea scurt pentru a lega antitrombină la trombină, fondaparinux mărește rata de inactivare a factorului Xa de către antitrombină, dar nu are niciun efect asupra ratei de inhibare a trombinei (vezi Fig. 22-4). Există o legare nespecifică minimă a fondaparinuxului de proteinele plasmatice, altele decât antitrombina. [120] Fondaparinux prezintă o biodisponibilitate aproape completă după injectarea subcutanată și are un timp de înjumătățire prin eliminare, independent de doză, de aproximativ 17 ore. [118] Fondaparinuxul nu este metabolizat, iar clearance-ul se face aproape exclusiv prin rinichi. [119]

Indicatii

Eficacitatea antitrombotică a fondaparinuxului a fost demonstrată în patru studii de fază III care au comparat acest agent cu HBPM pentru tromboprofilaxia după intervenția chirurgicală pentru fractura de șold sau pentru artroplastia electivă de șold sau genunchi. [121-125] Rezultatele MATISSE DVT [126] și MATISSE PE [127] studiile sugerează că fondaparinuxul pe bază de greutate administrat o dată pe zi este la fel de eficient și sigur ca HBPM pentru tratamentul inițial al trombozei venoase profunde și HNF pentru tratamentul acut al emboliei pulmonare.

Infarct miocardic acut cu denivelare a segmentului ST. Într-un studiu randomizat, deschis, de stabilire a dozei, administrarea concomitentă de fondaparinux și alteplază în STEMI a produs rate de permeabilitate angiografică similare la 90 de minute, precum tratamentul cu HNF și alteplază. [128] Într-un studiu randomizat, dublu-orb, pe 12 092 de pacienți cu STEMI acut, adăugarea fondaparinuxului la terapia convențională (fie placebo, fie heparină) timp de până la 8 zile a redus semnificativ obiectivul principal de deces sau reinfarct la 30 de zile. [129] Cu toate acestea, la pacienții supuși intervenției primare percutanate , a existat o rată mai mare a trombozei cateterului de ghidare și a complicațiilor coronariene cu fondaparinux comparativ cu enoxaparină, deși ratele de deces sau IM au fost aceleași în cele două grupuri din această populație de pacienți. Printre pacienții care au primit HNF înainte de intervenția coronariană percutanată primară, aceste diferențe în tromboza cateterului nu au fost la fel de izbitoare. Cu toate acestea, dozarea adecvată a UFH pentru a evita nu numai complicațiile legate de cateter , ci și sângerarea, rămâne incertă. Astfel, deși fondaparinux este recomandat pentru pacienții cu STEMI care primesc terapie fibrinolitică, utilizarea sa nu este recomandată la pacienții cu STEMI supuși intervenției percutanate primare.

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST . Cu studii pilot la pacienții cu angină pectorală instabilă sau SCA NSTE care sugerează că fondaparinuxul poate fi la fel de eficient ca enoxaparina sau HNF, [130] un studiu mare de fază III a fost efectuat și la această populație. În studiul OASIS 5, 20.078 de pacienți cu angină pectorală instabilă sau SCA NSTE au fost randomizați fie la fondaparinux, fie la enoxaparină timp de 6 zile. [131] Numărul de pacienți cu evenimente de rezultat primar la 9 zile (deces, IM sau ischemie refractară) a fost similar în cele două grupuri. Cu toate acestea, a existat din nou un exces de tromboză legată de cateter la pacienții tratați cu fondaparinux, comparativ cu pacienții tratați cu enoxaparină. Tromboza cateterului a fost evitată în mare măsură prin utilizarea HNF în timpul intervenției cateterului percutanat. Frecvența sângerărilor majore a fost substanțial mai scăzută la cei randomizați la fondaparinux și combinația dintre rezultatul primar și sângerarea majoră la 9 zile a favorizat, de asemenea, fondaparinux față de enoxaparină. Fondaparinux a fost, de asemenea, asociat cu o reducere semnificativă statistic a numărului de decese la 30 și 180 de zile. Mai mult de 90% din decesele în exces care au avut loc la pacienții tratați cu enoxaparină au apărut la cei care au prezentat sângerări. Doza mai mică (profilactică) de fondaparinux utilizată în studiile OASIS 5 și 6, în comparație cu dozele „terapeutice” standard de HBPM, este probabil responsabilă pentru sângerarea redusă observată la pacienții tratați cu fondaparinux în aceste studii. [129, 131]

Intervenție coronariană percutanată. În studiul pilot ASPIRE, pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate elective sau urgente au fost randomizați pentru a primi HNF sau 2,5 sau 5 mg de fondaparinux intravenos. [132] A existat o tendință către un risc mai scăzut de sângerare la pacienții randomizați la fondaparinux. Deși nu a existat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește compusul de deces, IM, revascularizare urgentă sau salvare a antagonistului GP IIb/IIIa , a existat un exces de închidere bruscă sau tromb angiografic în rândul pacienților care au primit fondaparinux. Aceste rezultate, combinate cu cele observate în studiile OASIS 5 și 6, sugerează că fondaparinux nu ar trebui să fie considerat terapie de primă linie la pacienții cu SCA cu management invaziv precoce planificat.

Doze

Pe baza biodisponibilității sale excelente după injectarea subcutanată, a lipsei de variabilitate a răspunsului anticoagulant și a timpului de înjumătățire lung, fondaparinux poate fi administrat subcutanat în doze fixe o dată pe zi, fără monitorizare de rutină de laborator. Fondaparinux se administrează în doză fixă de 2,5 mg subcutanat pe zi pentru tromboprofilaxie. Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare, medicamentul se administrează în doză de 7,5 mg subcutanat pe zi pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 până la 100 kg, 5 mg subcutanat pe zi pentru pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg și 100 mg pe zi la cei cu o greutate mai mare de 100 kg. Pentru pacienții cu sindroame coronariene acute, se utilizează o doză de fondaparinux o dată pe zi de 2,5 mg.

Fondaparinux nu a fost monitorizat în studiile clinice și, prin urmare, monitorizarea de rutină a coagulării nu este recomandată . Pot exista circumstanțe în care este utilă determinarea activității anticoagulante a fondaparinuxului și aceasta poate fi măsurată folosind teste anti-Xa; cu toate acestea, intervalul terapeutic anti-Xa pentru fondaparinux nu a fost stabilit.

Efecte secundare și interacțiuni medicamentoase

Fondaparinuxul are afinitate scăzută pentru factorul trombocitar 4. Deși fondaparinuxul poate induce formarea de anticorpi IgG direcționați împotriva complexului factor plachetar 4/heparină, acești anticorpi declanșează rareori HIT. [133] Cu toate acestea, un sindrom asemănător HIT a fost descris la un pacient care a primit fondaparinux după o înlocuire bilaterală a genunchiului. [134]

Până în prezent, studiile privind efectele fondaparinuxului asupra metabolismului osos s-au limitat la experimente in vitro folosind osteoblaste de cultură. În aceste investigații, nu s-a demonstrat că fondaparinux afectează [135] osteoblastic sau activitate osteoclastică. [136]

Fondaparinuxul nu se leagă de sulfatul de protamină, medicament utilizat pe scară largă ca antidot pentru HNF. Dacă apare o sângerare necontrolată, factorul VIIa recombinant poate fi eficient. [137]

Contraindicatii

Fondaparinux nu trebuie utilizat la pacienții care au contraindicații absolute la terapia anticoagulantă (vezi Caseta 22-1). Riscul de hemoragie este crescut cu utilizarea concomitentă de anticoagulante orale, agenți antiplachetari sau medicamente trombolitice. [49] Cel mai bine este să evitați fondaparinuxul la pacienții cu disfuncție renală semnificativă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/minut), deoarece fondaparinuxul este eliminat prin rinichi. Deși nu a fost demonstrată nicio trecere placentară a fondaparinux într-un model de cotiledon uman in vitro, [138] Activitatea anti-factor Xa (la aproximativ o zecime din concentrația plasmatică maternă) a fost găsită în plasma cordonului ombilical la nou-născuții a cinci mame tratate cu fondaparinux. [139] Deși au existat rapoarte privind utilizarea cu succes a acestui agent la femeile însărcinate, [140, 141] calitatea dovezilor care susțin sau recomandă - împotriva utilizării fondaparinuxului în timpul sarcinii este slabă și nu pot fi excluse potențiale efecte dăunătoare asupra fătului.



22

>

t
»

INHIBITORI DIRECTI DE TROMBINA

Inhibitorii direcți ai trombinei leagă trombina și blochează interacțiunea acesteia cu substraturile, prevenind astfel formarea fibrinei, activarea mediată de trombină a factorilor de coagulare V, VIII sau XIII și agregarea trombocitară indusă de trombină. Ca clasă, acești agenți au potențiale avantaje biologice și farmacocinetice față de heparină. Spre deosebire de HNF și HBPM, inhibitorii direcți ai trombinei inactivează trombina legată de fibrină, [34] pe lângă trombina în fază lichidă. În consecință, inhibitorii direcți ai trombinei pot atenua mai eficient acumularea trombilor. În plus, inhibitorii direcți ai trombinei produc, de asemenea, un efect anticoagulant mai previzibil decât HNF, deoarece nu se leagă de proteinele plasmatice și nu sunt neutralizați de factorul trombocitar 4. [142, 143]

Studiile in vitro și in vivo au sugerat că inhibitorii direcți ai trombinei sunt agenți antitrombotici mai puternici decât HNF. [144] Cu toate acestea, în ciuda evaluării ample în studiile clinice, a existat incertitudine cu privire la rolul lor în managementul pacienților cu sindroame coronariene acute. O meta-analiză bazată pe date individuale de la 35.970 de pacienți în 11 studii randomizate care compară inhibitori direcți ai trombinei (fie hirudină, bivalirudină, argatroban, inogatran sau efegatran) cu heparină pentru gestionarea sindroamelor coronariene acute , a demonstrat un risc mai scăzut de deces sau IM la sfârșitul tratamentului cu inhibitori directi de 30 de zile și cu trombină. Această reducere a reflectat în primul rând un risc mai scăzut de IM. Analizele de subgrup au indicat un beneficiu al inhibitorilor direcți de trombină atât în studiile privind sindromul coronarian acut, cât și în studiile de intervenție coronariană percutanată. O reducere a decesului sau a IM a fost observată la hirudină și bivalirudină, dar nu și la inhibitorii univalenți de trombină direcți, cum ar fi argatroban, inogatran și efegatran. [145] Cu toate acestea, atunci când rezultatele hemoragiilor majore au fost analizate în funcție de agent, hirudina a fost asociată cu un exces de sângerare majoră în comparație cu heparina, în timp ce atât bivalirudina, cât și inhibitorii univalenți ai trombinei au avut rate mai scăzute de sângerare. Caracteristicile inhibitorilor direcți ai trombinei aprobați sunt evidențiate în Tabelul 22-2 .

TABLE 22-2

Properties of Hirudin, Bivalirudin, and Argatroban

Property	Hirudin	Bivalirudin	Argatroban
Molecular mass	7000	1980	527
Site(s) of interacts with thrombin	?n Active site and exosite 1	Active site and exosite 1	Active site
Predominant mechanism of clearance	Renal	Proteolysis at sites other than kidneys and liver	Hepatic
Plasma half-life after 40 intravenous administration (minutes)		25	45

Hirudin

Mecanismul de acțiune

Hirudina este o polipeptidă cu 65 de aminoacizi izolată inițial din glanda salivară a lipitorii medicinale. Un inhibitor puternic și specific al trombinei, se leagă de situsul activ al trombinei prin domeniul său amino-terminal globular și de situsul de recunoaștere a substratului trombinei (exozitul 1) prin intermediul domeniului carboxi-terminal. [146, 147] Două forme de hirudină recombinată, lepirudină și desirudină, sunt disponibile în prezent în America de Nord și Europa. Spre deosebire de hirudina naturală, hirudinele recombinante le lipsește o grupare sulfat pe reziduul de tirozină din poziția 63. Deși această modificare are ca rezultat o reducere de 10 ori a afinității lor pentru trombină, hirudinele recombinante încă se leagă strâns de enzimă, formând un complex aproape ireversibil. [148] Natura aproape ireversibilă a acestui complex poate fi considerată o slăbiciune relativă, deoarece nu există un antidot disponibil în cazul în care apar sângerări. Hirudina nu este absorbită prin tractul gaz-trointestinal și trebuie administrată intravenos sau prin injecție subcutanată. [143] Hirudina este eliminată în principal de rinichi și suferă un metabolism hepatic redus. [143, 149] Are un timp de înjumătățire plasmatică de 40 de minute după administrarea intravenoasă și de aproximativ 120 de minute după injectarea subcutanată. [143]

Indicatii

Lepirudina este autorizată pentru tratamentul pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină, în timp ce desirudina este aprobată în Europa și Statele Unite pentru tromboprofilaxia postoperatorie la pacienții cărora li se efectuează artroplastie electivă de șold. Hirudina a fost, de asemenea, testată ca adjuvant la terapia trombolitică la pacienții cu IM acut și ca înlocuitor pentru heparină la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI și cei supuși intervențiilor coronariene percutanate.

Infarct miocardic acut cu tromboliza. Trei studii de hirudină ca adjuvant la tromboliza coronariană au fost oprite prematur, deoarece hirudina a produs un risc inacceptabil de hemoragie intracraniană. [20,21,150] Doze mai mici de hirudină au fost apoi evaluate în trei studii. [151-153] În general, hirudina nu a fost mai eficientă decât heparina la 30 de zile, [153, 154] deși beneficii pe termen scurt la 24 de ore și 48 de ore au fost observate într-un studiu [152] și o reducere cu 35% a ratei deceselor și reinfarctului la 30 de zile a fost observată într-o analiză retrospectivă a subgrupului de pacienți care au primit streptokinază. [153] Nu s-a observat o astfel de interacțiune favorabilă la pacienții cărora li s-a administrat hirudină ca adjuvant la activatorul tisular al plasminogenului (tPA).

Deși criticii acestor studii au sugerat că doza de hirudină a fost prea mică, inițierea tratamentului prea întârziată și durata tratamentului prea scurtă pentru a obține dovezi ale eficacității clinice, în populația de pacienți de mai sus, terapia cu hirudină nu a fost mai bună decât HNF în prevenirea rezultatelor clinice adverse.

Angina instabilă/non-denivelare a segmentului ST - Infarct miocardic. Hirudina a fost comparată cu heparina în două studii mari care au implicat pacienți cu angină instabilă sau NSTEMI. Printre acei pacienți înscriși în studiul GUSTO-IIb care s-au prezentat fără supradenivelare a segmentului ST și, prin urmare, nu au primit terapie trombolitică, nu a existat o diferență semnificativă în rata de deces sau IM între cei care au primit HNF intravenoasă și cei tratați cu hirudină, [155.] deși a existat o tendință pentru un beneficiu timpuriu, dar tranzitoriu, cu hirudin. Riscul de sângerare moderată a fost crescut cu hirudină. În studiul OASIS-2, hirudina a fost mai eficientă decât HNF pe parcursul celor 3 zile de tratament. Nu a existat niciun câștig suplimentar sau pierdere a beneficiului după oprirea tratamentului și un avantaj nestatistic semnificativ în favoarea hirudinei în ceea ce privește decesul cardiovascular sau noul IM a fost încă prezent în zilele 7 și [35.156] Date combinate din studiile care utilizează acest agent la pacienții cu angină instabilă sau NSTMI, [145,151,152,156] cu toate acestea, demonstrează că hirudina oferă o reducere semnificativă statistic a ratei deceselor cardiovasculare și a IM atât la 72 de ore, cât și la 7 zile. Deși efectul persistă peste 7 zile, impactul său este atenuat statistic în timp. [157]

Intervenții coronariene percutanate. Hirudina a produs doar avantaje tranzitorii față de heparină în ceea ce privește decesul, infarct miocardic nefatal sau necesitatea unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, stenting sau a doua angioplastie atunci când este utilizată după angioplastia coronariană. [145, 158] În consecință, utilizarea unică a hirudinei în această situație nu poate fi recomandată până când nu sunt efectuate studii suplimentare.

Doze

Fereastra terapeutică îngustă a Hirudinei face necesară monitorizarea efectului anticoagulant, în special atunci când medicamentul este administrat în asociere cu agenți trombolitici. [20,21,150] În general , tratamentul este monitorizat cu aPTT și doza ajustată pentru a atinge un raport țintă aPTT de 1,5 la 2. APTT trebuie determinat înainte de tratament, la 4 ore după începerea terapiei intravenoase cu hirudină, la 4 ore după fiecare modificare a dozei și apoi cel puțin o dată pe zi. [159] Dacă aPTT este sub-terapeutic, viteza de perfuzie trebuie crescută cu 20%. Dacă aPTT este supraterapeutic, aPTT trebuie oprit timp de 2 ore, iar dacă aPTT este în intervalul terapeutic cu re-testare, perfuzia trebuie reluată la 50% din doza anterioară. [160] Din păcate, există probleme atunci când aPTT este utilizat pentru a monitoriza terapia hirudină, inclusiv variabilitatea răspunsului între pacienți [161] și lipsa unei corelații liniare cu nivelurile plasmatice de hirudină. Deși timpul de coagulare a ecarinei oferă o corelație liniară cu nivelurile de hirudină, acest test nu a fost standardizat și nu este disponibil în mod obișnuit.

La pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI, hirudina a fost administrată în bolus de 0,4 mg/kg, urmată de o perfuzie de 0,15 mg/kg/oră timp de 72 de ore, ajustată pentru a menține aPTT între 60 și 100 de secunde. [156]

Efecte secundare

Deși s-a observat că sângerări majore apar mai frecvent la pacienții tratați cu hirudină decât la cei cărora li se administrează HNF cu doză ajustată, [145,156,157] nu a fost demonstrat nici un exces de accidente vasculare cerebrale sau sângerări care pun viața în pericol. [156, 157] Nu este disponibil niciun antidot specific pentru neutralizarea hirudinei. Sângerarea indusă de hirudină a fost inversată de concentratele complexului de protrombină, [162] hemodializă și hemofiltrare. [163] Folosind inhibarea generării de trombine în sângele vărsat ca indice de activitate, factorul VIIa recombinant poate inversa

efectul anticoagulant al inhibitorilor direcți ai trombinei la voluntari sănătoși. [164] Capacitatea acestui agent de a reduce sângerarea indusă de inhibitorii direcți ai trombinei la pacienți nu a fost stabilită.

Anticorpii împotriva hirudinei se dezvoltă la până la 40% dintre pacienții tratați cu lepirudină. Deși majoritatea acestor anticorpi nu au impact clinic, unii pot prelungi timpul de înjumătățire plasmatică al lepirudinei, ducând la acumularea medicamentului. În plus , anafilaxia poate apărea dacă pacienții cu anticorpi sunt reexpuși la hirudină.

Contraindicații și interacțiuni medicamentoase

Hirudina nu trebuie administrată la pacienții cu contraindicații la anticoagulante (vezi Caseta 22-1). Medicamentul este eliminat de rinichi și sunt necesare ajustări ale dozei și monitorizare atentă dacă acest agent este utilizat la pacienții cu disfuncție renală . [143 , 159] Investigațiile au documentat transferul placentar al hirudinei la iepuri și șobolani. [165] Deși au fost publicate un număr mic de rapoarte de caz de rezultate de succes cu utilizarea hirudinei în timpul sarcinii , [165] nu există date suficiente pentru a evalua siguranța acestuia în acest cadru. Riscul de hemoragie este crescut atunci când hirudina este combinată cu agenți antiplachetari și medicamente trombolitice; interacțiunea când hirudina este utilizată în combinație cu antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa, HNF sau HBPM nu a fost bine studiată.

Bivalirudin

Mecanismul de acțiune

La fel ca hirudina, bivalirudina este, de asemenea, un inhibitor bivalent al trombinei. [166] Această polipeptidă sintetică de 20 de aminoacizi este alcătuită dintr-un fragment activ direcționat pe situs, D-Phe-Pro-Arg-Pro, legat printr-un distanțier de tetraglicină la un analog dodecapeptidic al carboxi-terminalului hirudinei [166.] care interacționează cu exozitul 1 pe trombină. [167] Spre deosebire de hirudină, bivalirudina produce numai inhibarea tranzitorie a situsului activ al trombinei deoarece, odată legată, trombina scindează legătura Arg-Pro din amino-terminalul bivalirudinei. [167 , 168] Fără segmentul său amino-terminal, porțiunea carboxi-terminală a bivalirudinei legată de exozitul 1 este un inhibitor de trombină mult mai slab. [167]

Timpul de înjumătățire plasmatică al bivalirudinei după perfuzia intravenoasă este de 25 de minute. [169] Acest timp de înjumătățire mai scurt poate conferi bivalirudinei un profil de siguranță mai bun decât hirudina. Doar o fracțiune de bivalirudină este excretată pe cale renală, ceea ce sugerează că metabolismul hepatic și proteoliza din alte locuri contribuie la eliminarea acesteia . [169] Acest agent trebuie administrat parenteral.

Indicatii

Infarct miocardic acut cu tromboliza. Ca rezultat al promisiunii timpurii a bivalirudinei în studiile de patentare care utilizează - streptokinaza, [169-171] studiul HERO-2, un studiu deschis randomizat pe 17 073 de pacienți, a fost efectuat comparând acest agent cu HNF la pacienții cărora li s-a administrat streptokinază pentru IM acut. [172] Deși nu a existat nicio diferență între cele două regimuri în ceea ce privește obiectivul primar al mortalității la 30 de zile în acest studiu, bivalirudina a fost asociată cu o reducere a ratei reinfarctului la 96 de ore, un obiectiv secundar prespecificat. Rezultatul net al beneficiului clinic compozit al decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral nefatal cu invaliditate a favorizat bivalirudina. O reducere a IM în absența unui efect asupra mortalității este în concordanță cu rezultatele cu alți inhibitori direcți ai trombinei. [145] Terapia cu bivalirudină a fost asociată cu o creștere mică, dar semnificativă statistic, a ratei sângerării moderate. O tendință similară a fost observată și în cazul sângerării severe în exces și al hemoragiei intracraniene. Aceasta a fost o constatare neașteptată, având în vedere riscurile reduse de sângerare observate în studiile anterioare efectuate cu bivalirudină. Analiza post-hoc de subgrup a sugerat că sângerarea în exces cu bivalirudină ar putea fi explicată prin faptul **241** că, spre deosebire de heparină, doza de bivalirudină nu a fost titrată la aPTT. Bivalirudin nu a fost bine evaluat la pacienții cărora li se administrează tPA sau terapie trombolitică în bolus de a treia generație.

Angina instabilă/non-denivelare a segmentului ST Infarct miocardic. Studiile timpurii de variare a dozelor de bivaliru din la pacienții cu angină instabilă sugerează că acest medicament este eficient și bine tolerat în această situație clinică. [173 , 175] Aceste rezultate necesită totuși confirmarea în studii clinice mari. Din păcate, studiul TIMI 8, o comparație randomizată 22 a HNF cu bivalirudină la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI, a fost încheiat de către sponsor după ce doar 133 dintre cei 5320 de pacienți planificați au fost înrolați. [176]

£•

Intervenții coronariene percutanate. Bivalirudin a fost studiat ca o alternativă la heparină la pacienții cu angină instabilă supuși angioplastiei coronariene percutanate și este autorizat pentru această indicație. Rezultatele inițiale ale studiului privind angioplastia Bivalirudin (Hirulog) au constatat că bivalirudina nu este mai eficientă decât heparina pentru pacienții supuși angioplastiei coronariene percutanate, deși bivalirudina a produs mai puține sângerări decât heparina în doză mare și a fost superioară heparinei în grupul de pacienți cu risc ridicat de intervenție pentru angina postinfarct. [177] Cu toate acestea, într-o reanalizare a rezultatelor studiului folosind o definiție mai contemporană a IM, bivalirudina a fost mai eficientă decât heparina în reducerea riscului de deces, IM și revascularizare la 6 luni. [178] Mai mult, a existat o reducere semnificativă a riscului relativ al complicațiilor hemoragice la pacienții tratați cu bivalirudină, comparativ cu cei cărora li s-a administrat HNF. Pe baza acestei reanalize și a meta-analizelor recente, [145 , 179] bivalirudina pare a fi o alternativă eficientă la heparină la pacienții supuși angioplastiei coronariene.

Bivalirudin a fost comparat cu combinația de HNF și inhibitor GP IIb/IIIa în studiul REPLACE-2, un studiu de fază III pe 6010 pacienți supuși intervenției percutanate . Participanții au fost randomizați la bivalirudină plus un inhibitor provizoriu GP IIb/IIIa (abciximab sau eptifibatidă) sau HNF plus inhibitor GP IIb/IIIa. [180] Bivalirudin a fost administrat sub formă de bolus de 0,75 mg/kg urmat de o perfuzie de 1,75 mg/kg/oră în timpul procedurii. Utilizarea unui antagonist GP IIb/IIIa a fost necesară doar la 7% dintre pacienții randomizați la bivalirudină. Utilizarea bivalirudinei a dus la o reducere nesemnificativă statistic a rezultatului primar, un compus de deces, IM, revascularizare urgentă sau sângerare majoră la 30 de zile. Cu toate acestea, ratele de sângerare majoră au fost semnificativ mai mici la pacienții cărora li sa administrat bivalirudină decât la cei tratați cu HNF.

Studiul ACUITY a comparat trei strategii antitrombotice la pacienții cu NSTEMI programați pentru a fi tratați cu o strategie invazivă precoce. Anchetatorii au randomizat 13819 pacienți pentru a primi unul dintre fie bivalirudină plus inhibitor provizoriu GP IIb/IIIa, bivalirudină plus inhibitor GP IIb/IIIa, fie HNF/enoxaparină intravenoasă plus inhibitor GP IIb/IIIa. [181] Clopidogrelul a fost adăugat la aspirină la discreția - investigatorului local și 57% dintre pacienți au suferit intervenție coronariană percutanată în timpul administrării medicamentului de studiu. În acest studiu, bivalirudina a fost începută înainte de angiografie și a fost administrată sub formă de bolus de 0,1 mg/kg urmată de o perfuzie de 0,25 mg/kg/oră. Un al doilea bolus de 0,5 mg/kg a fost administrat imediat înainte de intervenția coronariană percutanată, urmat de o perfuzie de 1,75 mg/kg/oră în timpul procedurii. Bivalirudin plus inhibitorul GP IIb/IIIa provizoriu, precum și bivalirudin plus inhibitorul GP IIb/IIIa, au fost neinferioare față de HNF/enoxaparină intravenoasă pentru compusul deces, IM sau revascularizare neplanificată la 30 de zile, cu condiția ca clopidogrelul să fie administrat înainte sau cel puțin 30 de minute după procedură. În timp ce terapia cu bivalirudin plus inhibitor GP IIb/IIIa a fost neinferioară cu HNF plus GPIIb/

Inhibitorul IIa pentru sângerări importante din punct de vedere clinic, bivalirudina plus inhibitorul provizoriu GP IIb/IIIa a fost superior brațului cu HNF pentru acest obiectiv.

Bivalirudin a fost, de asemenea, evaluat la pacienții cu STEMI. În procesul HORIZONS AMI, [182] 3600 de pacienți au fost randomizați în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor fie la bivalirudină (0,75 mg/kg bolus urmat de o perfuzie de 1,75 mg/kg/oră) plus un antagonist provizoriu GP IIb/IIIa sau la HNF (60 unități/kg cu doze ulterioare titrate pentru a atinge o țintă ACT de 2520 secunde) antagonist IIb/IIIa. Toți pacienții au fost supuși unei intervenții coronariene percutanate. Dintre
22 cei randomizați la bivalirudină, 7,2% au primit un antagonist GP IIb/IIIa. Comparativ cu heparina plus un antagonist GP IIb/IIIa, bivalirudina nu a redus obiectivul principal al mortalității de orice cauză, reinfarctului, revascularizării vaselor țintă (TVR) sau accidentului vascular cerebral, dar a redus sângerarea majoră cu 40% (de la 8,3% la 4,9%; $P < 0,0001$). De asemenea, bivalirudina a redus riscul de mortalitate cardiovasculară în comparație cu heparina plus un antagonist GP IIb/IIIa (1,8% și, respectiv, 2,9%; $P = 0,035$).

Astfel, se pare că bivalirudina este un anticoagulant eficient la pacienții cu sindroame coronariene acute, în special pentru cei supuși intervenției coronariene percutanate. Bivalirudin poate evita necesitatea unui inhibitor GP IIb/IIIa și, prin urmare, poate reduce riscurile de sângerare. Inhibitorii GP IIb/IIIa pot fi încă necesari la pacienții cu risc foarte ridicat.

Doze

Spre deosebire de hirudin, nu există dovezi că bivalirudina necesită monitorizarea coagulării la pacienții supuși angioplastiei coronare, deoarece medicamentul este sigur atunci când este administrat în doze ajustate în funcție de greutate (0,75 mg/kg bolus urmat de o perfuzie de 1,75 mg/kg/oră în timpul procedurii). [180-182] În schimb, rezultatele studiului HERO-2 sugerează că doza de bivalirudină ar trebui să fie titrată pentru a obține un aPTT de 1,5 până la 2,5 ori controlul dacă bivalirudina este utilizată ca adjuvant la strepto kinaza și aspirina pentru tratamentul IM acut. [169]

Efecte secundare

S-a sugerat că principalul beneficiu al bivalirudinei pare a fi reducerea riscului de hemoragie majoră. Spre deosebire de hirudina, bivalirudina nu este imunogenă. Cu toate acestea, anticorpii împotriva hirudinei pot reacționa încrucișat cu bivalirudina in vitro. Semnificația clinică a acestei reactivități încrucișate este necunoscută.

Contraindicații și interacțiuni medicamentoase

Bivalirudin este contraindicat la pacienții cu afecțiunile enumerate în Caseta 22-1 . Utilizarea concomitentă de agenți antiplachetari, alte anticoagulante sau agenți trombolitici cu bivalirudină crește riscul de hemoragie.

DIRECT DIRECT DE SITE ACTIV INHIBITORI DE TROMBINE

Argatroban

Un derivat al acidului carboxilic care este metabolizat în ficat, argatrobanul se leagă necovalent la locul activ al trombinei. [183] Acest agent are un timp de înjumătățire de 20 până la 60 de minute și prelungește aPTT într-o manieră dependentă de doză. Argatrobanul este metabolizat pe scară largă în ficat, iar concentrațiile plasmatice ale acestuia nu sunt influențate de funcția renală. [183] Acest medicament este o alternativă eficientă la heparină la pacienții cu HIT și este aprobat pentru această indicație. În evaluarea preliminară la pacienții cu STEMI acut care au primit tromboliză, argatroban a fost asociat cu riscuri de sângerare similare cu HNF. [184, 185] Nu au fost efectuate studii clinice definitive la pacienții cu sindroame coronariene acute.

Ximelagatran

Ximelagatran, un medicament lipofil neîncărcat cu activitate intrinsecă mică împotriva trombinei, este un promedicament al melagatranului, un inhibitor activ al trombinei direcționat la situs. Ximelagatranul este bine absorbit din tractul gastrointestinal și suferă o biotransformare rapidă în melagatran. [186, 187] Medicamentul produce un răspuns anticoagulant previzibil după administrarea orală și pare să fie necesară o monitorizare redusă sau deloc a coagulării . Ximelagatran a fost evaluat pentru prevenirea și tratarea tromboembolismului venos, prevenirea evenimentelor cardioembolice la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară și prevenirea ischemiei recurente la pacienții cu IM recent. [188] Deși studiile inițiale au condus la aprobarea temporară a ximelagatranului în Europa pentru tromboprofilaxie la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, medicamentul a fost în cele din urmă retras de pe piața mondială din cauza riscului crescut de toxicitate hepatică. [188, 189] În ciuda acestui rezultat dezamăgitor, studiile care au implicat ximelagatran au arătat că anticoagularea orală eficientă nu necesită neapărat monitorizare.

Dabigatran etexilat

Dabigatran etexilatul este un promedicament dublu care este absorbit din tractul gastrointestinal cu o biodisponibilitate de aproximativ 6%. [190] Odată absorbit, dabigatran etexilatul este convertit de esteraze în metabolitul său activ, dabigatran (BIBR 953). Dabigatran este un inhibitor reversibil care vizează locul activ al trombinei. Citocromul P-450 (CYP450) nu joacă niciun rol relevant în metabolismul acestui medicament; prin urmare, potențialul pentru interacțiuni relevante clinic între dabigatran și medicamentele metabolizate de CYP450 este scăzut. [191] Nivelurile plasmatice ale dabigatranului atinge vârful la 1,5 ore, iar dabigatranul are un timp de înjumătățire de 8 ore după o singură doză și până la 17 ore după doze multiple. [190] Astfel, este posibil să se administreze dabigatran etexilat o dată pe zi pentru unele indicații. Dabigatranul este excretat nemodificat prin rinichi; prin urmare, acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală. [190]

Dabigatran s-a dovedit promițător în studiile de fază II și III de tromboprofilaxie la pacienții supuși artroplastiei de șold sau genunchi [191-194] iar dabigatran etexilatul a fost aprobat pentru această indicație în Europa și Canada. Capacitatea dabigatran etexilatului de a preveni accidentul vascular cerebral legat de fibrilația atrială a fost evaluată în studiul PETRO de fază II și PETRO-EX, extensia sa deschisă. [195, 196] În studiul PETRO, 502 de pacienți cu fibrilație atrială au fost randomizați la una dintre cele trei doze de dabigatran etexilat în monoterapie sau combinate cu aspirină (81 până la 325 mg pe zi) sau la warfarină timp de 12 săptămâni. Dabigatran etexilat a fost administrat la 150 mg de două ori pe zi, comparativ favorabil cu warfarina, în timp ce cea mai mică doză de 50 mg de două ori pe zi a fost ineficientă, iar cea mai mare doză de 300 mg de două ori pe zi a fost asociată cu un risc crescut de sângerare majoră. [195] În studiul de fază III RELY, 18.113 pacienți cu fibrilație atrială au fost randomizați la una dintre cele două doze în orb de dabigatran etexilat (150 mg de două ori pe zi sau 110 mg de două ori pe zi) sau la warfarină în mod deschis ajustată în funcție de doză (țintă INR 2,0 până la 3,0). Ratele anuale ale rezultatului primar de eficacitate, accident vascular cerebral sau embolie sistemică, au fost de 1,69% în grupul tratat cu warfarină, 1,53% la cei cărora li s-a administrat 110 mg dabigatran ($P < 0,001$ pentru non-infe rioritate) și 1,11% în grupul căruia i s-a administrat 150 mg de dabigatran ($P < 0,001$ pentru non-infe rioritate) și 1,11% în grupul care a primit 150 mg de dabigatran ($P < 0,001$ pentru non-inferioritate). superioritate). Ratele anuale de sângerare majoră au fost de 3,36% în grupul cu warfarină, 2,71% în grupul care a primit 110 mg dabigatran ($P = 0,003$) și 3,11% la cei cărora li sa administrat 150 mg dabigatran ($P = 0,31$). Ratele de accident vascular cerebral hemoragic au fost mai mici cu ambele doze de dabigatran decât cu warfarină. [196] Nu a existat niciun semnal pentru niveluri crescute ale transaminazelor hepatice la pacienții cărora li sa administrat dabigatran etexilat. [191-193.195] Dabigatran a fost, de asemenea, supus evaluării de fază II pentru prevenirea evenimentelor ischemice recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute.

INHIBITORI DE INIȚIE DE COAGULARE

Deoarece TF în plăcile aterosclerotice perturbate inițiază tromboza , abordările terapeutice alternative s-au concentrat pe dezvoltarea agenților care vizează complexul factor VIIa/TF și blochează inițierea coagulării. [4] Medicamentele aflate în stadiul cel mai avansat de dezvoltare sunt inhibitorul căii TF recombinant (TFPI) sau tifacoginul și peptida anticoagulantă nematodă (NAPc2). Factorul activ blocat la nivelul locului Vila (factor VIlai) a fost de asemenea evaluat la om.

Tifacogin

Inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) sau tifacogin formează un complex cu factorul Xa care se leagă de factorul VIIa/TF și inhibă generarea de trombine. [197] Doar cantități mici de TFPI circulă în sânge în stare liberă. Majoritatea TFPI circulant este asociat cu lipoproteine sau este legat de endoteliu . TFPI suplimentar este stocat în trombocite. [198] TFPI de lungime completă este eliberat din endoteliu atunci când se administrează heparină sau HBPM, probabil pentru că acești agenți înlocuiesc TFPI legat de glicozaminoglicanii endoteliali. Când se - administrează intravenos, TFPI are un timp de înjumătățire scurt, deoarece este scindat rapid în forme trunchiate nefuncționale de către o protează necunoscută. La porci, TFPI atenuează hiperplazia neointimală indusă de leziuni și inhibă migrarea celulelor musculare netede in vitro. [199] TFPI atenuează coagulopatia și îmbunătățește supraviețuirea în modelele de sepsis la modelele animale. [200-202]

Tifacogin, o formă recombinată de TFPI, a fost evaluată la pacienții cu sepsis. Pe baza rezultatelor promițătoare de fază II [203] , a fost inițiat un studiu clinic de fază III amplu care compară acest agent cu placebo la pacienții cu sepsis sever. [204] Obiectivul principal al mortalității la 28 de zile a fost similar la pacienții randomizați la tifacogin, comparativ cu cei alocați la placebo, în timp ce rata de sângerare a fost mai mare la pacienții tratați cu tifacogin. Un studiu clinic de fază III, finalizat recent, a comparat două doze de tifacogin cu placebo la pacienți cu pneumonie comunitară severă. Medicamentul nu a fost evaluat pentru prevenirea sau tratamentul trombozei.

Proteina anticoagulantă nematodă c2 (NAPc2)

NAPc2, o proteină anticoagulantă izolată din nematodul *Ancylostoma caninum,* se leagă de un situs necatalitic atât pe factorul X, cât și pe factorul Xa și inhibă factorul VIIa din complexul factor VIIa/TF. [205] Prin urmare, din punct de vedere funcțional, NAPc2 se comportă mult ca TFPI. Deoarece NAPc2 se leagă de factorul X, precum și de factorul Xa, are un timp de înjumătățire de aproape 50 de ore după injectarea subcutanată. Într-un studiu de fază II, NAPc2 s-a arătat promițător în prevenirea tromboembolismului venos după o intervenție chirurgicală de înlocuire electivă a genunchiului. [206] Studiile actuale cu acest agent se concentrează pe tromboza arterială. În studiul ANTHEM-TIMI 32 de doze, 203 de pacienți cu angină instabilă sau NSTEMI au fost randomizați la rNAPc2 intravenos în doze cuprinse între 1,5 și 10 pg /kg sau placebo la fiecare 48 de ore pentru până la trei doze. [207] Toți pacienții au primit aspirină, UFH sau enoxa parin și cateterism precoce. Clopidogrelul și blocanții GP IIb/IIIa au fost încurajați. Dozele de rNAPc2 de 7,5 pg /kg sau mai mari au suprimat nivelurile fragmentului de protrombină 1,2 și ischemie redusă, așa cum este detectată prin electrocardiografie continuă . Deși rNAPc2 a fost bine tolerat, toate hemoragiile majore observate au avut loc în cea mai mare doză de 10 pg /kg. Într-un al doilea studiu multicentric, controlat cu placebo, randomizat, cu creșterea dozei, NAPc2 adjuvant (în doze cuprinse între 3,5 și 10 pg /kg) a suprimat nivelurile fragmentului de protrombină 1,2 la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate . [208] Ratele de sângerare pentru doze cuprinse între 3,5 și 7,5 pg /kg au fost comparabile cu cele observate cu placebo, în timp ce o rată crescută a fost observată în grupul cu 10 pg /kg.

Factorul VIIa blocat de site-ul activ (FVIIai) 243

Factorul VIIA blocat la situs activ (FVIIai), o formă de FVIIa recombinant care are locul activ blocat ireversibil, este un inhibitor competitiv al activării factorului IX sau X dependent de TF . Atât în studiile in vitro, cât și în studiile pe animale, perfuziile de FVIIai au prevenit formarea de trombus pe suprafețe artificiale sau vascularizație lezată. [209-214] Pe baza acestor rezultate promițătoare, FVIIai în doze variind de la 50 la 400 pg /kg cu sau fără heparină adjuvantă a fost comparat cu heparina în monoterapie la 491 de pacienți supuși intervenției coronariene percutanate elective . [215] FVIIai singur sau cu heparină nu a produs nicio reducere semnificativă a obiectivului primar, un compus de deces, IM, nevoie de revascularizare urgentă, închiderea bruscă a vasului sau utilizarea de salvare a antagoniștilor GP IIb/IIIa în ziua 7 sau externarea din spital. Ratele de sângerare majoră au fost similare cu epoca FVIIai și heparină. În consecință, acest agent nu a fost dezvoltat în continuare pentru tratamentul trombozei arteriale.

INHIBITORI DE PROPAGARE DE COAGULARE

Propagarea coagulării poate fi inhibată de medicamente care vizează factorii IXa sau Xa sau de agenți care inactivează cofactorii respectivi, factorul VIIIa sau factorul Va.

Inhibitori ai factorului IXa

Factorul IXa este esențial pentru amplificarea coagulării. [216] Atât inhibitorii de factor IXa parenterali cât și orali sunt în curs de dezvoltare . RB006 este un aptamer ARN administrat parenteral care leagă factorul IXa cu afinitate mare. [217] Într-un studiu de fază I, RB006 a produs o anticoagulare rapidă, după cum evidențiază o prelungire dependentă de doză a aPTT. [218] Utilizarea potențială a unei oligonucleotide complementare (RB007) pentru neutralizarea rapidă este explorată în cadrul chirurgiei de bypass cardiopulmonar. [219]

TP889 este un inhibitor activ oral direct al factorului IX care a demonstrat potențial antitrombotic la modelele animale de tromboză venoasă și arterială. [220] Cu toate acestea, într-un studiu randomizat de fază II care a comparat 9 zile de TTP889 (300 mg o dată pe zi) cu placebo pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienții cărora li s-a administrat 6 până la 10 zile de profilaxie standard după operația de fractură de șold, nu a existat o reducere a rezultatului primar de eficacitate (tromboembolism venos profund sau simptomatologie venoasă la terminarea studiului de tromboembolie venoasă obligatorie la tratament) cu utilizarea terapiei active. [221] Nu au existat evenimente hemoragice majore și doar două evenimente hemoragice non-majoare relevante clinic cu TTP889. Deși acest lucru sugerează că doza evaluată poate să nu fi fost adecvată, nu au existat dovezi care să sugereze că pacienții cu cele mai mari concentrații plasmatice de TTP889 au avut rate mai scăzute de tromboembolism venos decât cei cu niveluri mai scăzute de medicament. În consecință, dezvoltarea TTP 889 a fost oprită.

Noi inhibitori ai factorului Xa

Medicamentele care inhibă factorul Xa interferează cu conversia protrombinei în trombină și atenuează formarea fibrinei. [5] Atât inhibitorii directi, cât și cei indirecti ai factorului Xa sunt în curs de anchetă. Inhibitorii directi ai factorului Xa se leagă direct la locul activ al factorului Xa și blochează interacțiunea acestuia cu substraturile sale. Aceste medicamente includ analogi recombinanți ai inhibitorilor naturali ai factorului Xa, precum și molecule mici sintetice de Xa. Capacitatea inhibitorilor directi ai factorului Xa de a accesa și de a inhiba factorul Xa legat de trombocite, [222] în plus față de factorul Xa liber, le poate dota cu un potențial avantaj al acestor agenți față de inhibitorii factorilor indirecti, cum ar fi fondaparinux.

Inhibitorii mai noi indirecti ai factorului Xa includ derivați noi de pentasac charide, inclusiv idraparinux, SSR12517E și SR123781A.

Inhibitori naturali

Inhibitorii naturali ai peptidei anticoagulante ale căpușei factor Xa (TAP) [223] și antistasină [224] au fost inițial izolate de căpușa moale și, respectiv, de lipitoarea mexicană. Ambele sunt disponibile în forme recombinante. TAP este o polipeptidă cu 60 de aminoacizi care formează un complex stoichiometric cu factorul Xa. [223] TAP pare să se lege de factorul Xa în două etape [223] în care o interacțiune inițială cu afinitate scăzută care

implică un situs distinct de situsul catalitic al enzimei este urmată de o interacțiune cu afinitate mare cu situsul activ, rezultând formarea unui complex inhibitor enzimatic stabil. Antistasinul, o polipeptidă cu 119 aminoacizi, este, de asemenea, un inhibitor strâns, lent reversibil, al factorului Xa. [225] S-a demonstrat că TAP și antistasinul reduc tromboza arterială [226 , 227] and resteno sis [228] la modelele animale. Deoarece sunt antigenici, niciunul dintre agenți nu a fost testat pe oameni.

Inhibitori sintetici

Inhibitorii sintetici directe ai factorului Xa includ agenți parenterali, cum ar fi DX-9065a și otamixaban, și un număr de agenți activi pe cale orală. Acestea din urmă includ apixaban, rivaroxaban, LY-517717 și YM-150.

DX-9065a

DX-9065a [229] este un inhibitor sintetic nepeptidic, cu greutate moleculară mică, reversibil al factorului Xa, care este eliminat de rinichi. Deși DX-9065a prezintă biodisponibilitate orală, trebuie administrate [230 de] doze mari pentru a produce un efect antitrombotic și, prin urmare, medicamentul este administrat parenteral.

DX-9065a a fost evaluat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST și la pacienții supuși intervențiilor percutanate. În studiul cu sindromul coronarian acut, 402 pacienți au fost randomizați pentru a primi heparină ajustată în funcție de greutate sau la una dintre cele două doze de DX-9065a. [231] Toți pacienții au primit aspirină și a fost recomandată o abordare invazivă timpurie. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul primar de eficacitate (un compus de deces, IM, revascularizare urgentă sau ischemie) între cele trei brațe de tratament. Cu toate acestea, sângerări majore au apărut la mai puțin de 1% dintre pacienții care au primit DX-9065a, comparativ cu 3,3% dintre cei tratați cu heparină. În studiul care a implicat pacienți supuși intervențiilor coronariene percutanate, 175 de pacienți au fost randomizați pentru a primi DX-9065a deschis sau heparină într-una din cele patru faze secvențiale. [232] Deși evenimentele trombotice au fost rare în toate fazele studiului, înscrierea a fost oprită la începutul fazei de evaluare a celei mai mici doze de DX-9065a din cauza trombozei cateterului. Evenimentele de sângerare majore au fost mai puțin frecvente și nu a existat aparent răspuns la doză. Deși promițător, DX-9065a nu a fost supus unei evaluări clinice suplimentare.

Otamixaban

Otamixaban este un inhibitor necompetitiv al factorului Xa care se administrează intravenos și are un timp de înjumătățire de 2 până la 3 ore. [233] Într-un studiu de fază IIa care a comparat o perfuzie de 24 de ore a acestui medicament cu placebo la pacienții cu boală coronariană stabilă, adăugarea de otamixaban la medicamentele obișnuite nu a provocat sângerare, iar otamixaban a produs o creștere rapidă și susținută a activității anti-factor Xa. [234] Într-un studiu ulterior, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu doze variate, la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate non-urgente, un bolus intravenos de otamixaban de 0,140 mg/kg urmat de o perfuzie de 0,2 mg/kg a scăzut nivelul fragmentului de protrombină 1+2 mai mult decât HNF și nu a fost asociat cu o creștere a riscului de apariție a bolii. [235] Un studiu de fază II care a comparat -otamixaban cu HNF la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST cu risc moderat și mare și o strategie invazivă precoce planificată a arătat eficacitate și siguranță favorabile pentru dozele intermediare de otamixaban. [235a]

Apixaban

Apixaban este un inhibitor al factorului Xa reversibil cu afinitate mare, foarte selectiv, cu biodisponibilitate orală ridicată și un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore. [236] Alimentele nu au niciun efect asupra absorbției apixabanului, iar medicamentul produce un efect anticoagulant previzibil. Apixaban este eliminat atât pe cale fecală, cât și pe cale renală, aceasta din urmă reprezentând aproximativ 25% din clearance-ul medicamentului. [236]

Pe baza rezultatelor unui studiu de fază II care a evaluat șase doze de apixaban în comparație cu enoxaparină sau warfarină la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a genunchiului, [237] o doză de 2,5 mg apixaban de două ori pe zi a fost comparată cu enoxaparina în două studii de fază III la pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a genunchiului și într-un studiu cu pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului. [238] Aceeași doză este în curs de evaluare pentru tromboprofilaxie la pacienții medicali. Un studiu de fază II de determinare a dozei de apixaban pentru tratamentul trombozei venoase profunde a fost finalizat, [239] cu o doză de 20 mg pe zi, rezultând o frecvență mai mică a rezultatului primar compus al tromboembolismului venos simptomatic și agravarea sarcinii trombotice (așa cum a fost evaluată prin ecografii de urmărire a picioarelor și scanări pulmonare) decât terapia convențională. Nu a existat nicio diferență relevantă clinic sau semnificativă statistic în frecvența sângerărilor majore în brațele cu apixaban comparativ cu grupul de terapie standard. Nu au existat dovezi de hepatotoxicitate la pacienții tratați cu apixaban. Apixaban este evaluat pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară în două studii de fază III. În studiul ARISTOTLE, apixaban este comparat cu doza de warfarină ajustată pentru a atinge un INR țintă de 2,0 până la 3,0; în timp ce în studiul AVERRROES, pacienții cu fibrilație atrială și cel puțin un factor de risc pentru accident vascular cerebral, care sunt considerați nepotriviți pentru terapia cu antagonist al vitaminei K, sunt randomizați la apixaban sau aspirină. Un studiu de fază II cu apixaban pentru tromboprofilaxie la pacienții cu cancer a fost finalizat. Un studiu de fază III care examinează utilitatea apixabanului pentru prevenirea secundară la pacienții cu sindrom coronarian acut este în desfășurare.

Rivaroxaban

Rivaroxaban este un alt inhibitor al factorului Xa foarte selectiv, care are o biodisponibilitate orală de 80% și un timp de înjumătățire de aproximativ 9 ore. [240] Clearance-ul rivaroxabanului este predominant renal, cu 75% din medicament eliminat prin rinichi. [240]

Acest medicament a fost evaluat pentru tromboprofilaxie la pacienții supuși unei artroplastii de genunchi sau șold în patru studii de fază II. [241-245] Pe baza rezultatelor acestor studii, studiile de fază III din studiile ortopedice majore au utilizat o doză de 10 mg o dată pe zi. În studiul RECORD 1, [246] rivaroxaban și enoxaparina au fost ambele administrate timp de 5 săptămâni după protecția totală a șoldului; în timp ce în studiul RECORD 2, [247] Pacienții care au suferit o artroplastie totală de șold au fost randomizați fie la rivar oxaban timp de 35 ± 1 zile, fie la enoxaparină timp de 10 până la 14 zile, urmat de placebo. Studiul RECORD 3 [248] pacienții înrolați care au fost supuși unei artroplastii totale de genunchi. În acest studiu, atât enoxaparina, cât și rivaroxabanul au fost continuate timp de 10 până la 14 zile. În toate cele trei studii, frecvența punctului final primar de eficacitate al trombozei venoase profunde, așa cum a fost detectată pe venografia obligatorie, tromboembolul venos simptomatic nefatal și mortalitatea de orice cauză a fost mai puțin frecventă la cei tratați cu rivaroxaban decât la cei randomizați la enoxaparină. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește complicațiile hemoragice între cele două medicamente din studiu. Pe baza rezultatelor

dintre aceste studii, rivaroxaban a fost autorizat pentru tromboprofilaxia după intervenția chirurgicală de înlocuire a șoldului sau a genunchiului în Europa și Canada.

Rivaroxaban a fost, de asemenea, evaluat pentru tratamentul trombozei venoase profunde proximale în două studii cu doze. [249, 250] Pe baza rezultatelor acestor studii, studiile în curs de fază III privind tratamentul tromboembolismului venos compară 3 săptămâni de rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi, urmate de 20 mg o dată pe zi cu terapia standard. În studiile de prevenire a accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de accident vascular cerebral, se utilizează o doză de rivaroxaban de 20 mg o dată pe zi.

Sa demonstrat că rivaroxaban este eficient în prevenirea ocluziei trombozei arteriale în modelul de leziune a arterei carotide de șobolan. [251] Un studiu de fază III care evaluează siguranța și eficacitatea rivaroxaban în asociere cu aspirină în monoterapie sau cu aspirină și o tienopiridină la pacienții cu sindroame coronariene acute recrutează în prezent pacienți.

LY-517717

LY-517717, un inhibitor direct al factorului Xa, este disponibil pe cale orală și are un timp de înjumătățire de aproximativ 25 de ore. Se administrează o dată pe zi. LY-517717 a fost evaluat într-un studiu de fază II de non-inferioritate care a randomizat 511 pacienți supuși unei artroplastii de șold sau genunchi la una din șase doze de LY-517717 sau enoxaparină subcutanată o dată pe zi. [252] Ambele tratamente au fost administrate pentru șase până la 10 doze. Randomizarea la cele trei doze mai mici de agent experimental a fost oprită devreme din cauza lipsei de eficacitate , în timp ce cele trei doze mai mari au avut o eficacitate similară cu cea a enoxaparinei. Evenimentele de sângerare majore adjudecate au fost mai puțin frecvente în toate brațele de studiu. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina eficacitatea, siguranța și doza optimă a acestui agent.

YM-150

YM-150, un inhibitor anti-factor Xa activ pe cale orală, se administrează, de asemenea, o dată pe zi. Într-un studiu de creștere a dozei pe 174 de pacienți care au suferit o artroplastie electivă de șold, nu s-au raportat sângerări majore și nu a existat nicio tendință de răspuns la doză pentru sângerări non-majoare relevante clinic. [253] Cu toate acestea, a existat un răspuns la doză semnificativ statistic pentru eficacitate (tromboembolism venos detectat pe venografia bilaterală la sfârșitul a 7 până la 10 zile de tratament sau tromboză venoasă profundă simptomatică sau embolie pulmonară confirmată în mod obiectiv). Deși estimările punctuale pentru tromboza venoasă profundă au părut să favorizeze cele mai mari două doze de YM-150 față de enoxaparină, dimensiunea mică a eșantionului de studiu exclude orice concluzie ferme. Este planificat un al doilea studiu de fază II la pacienții cărora li se efectuează o artroplastie electivă de șold, în timp ce studiile de fază II la pacienții supuși unei proteze totale de genunchi sunt în curs de desfășurare. A fost finalizat un studiu de siguranță și tolerabilitate la pacienții cu fibrilație atrială.

Edoxaban (DU-176b)

Edoxaban este un alt inhibitor de factor Xa molecular mic, activ pe cale orală, care a fost evaluat într-un studiu deschis de fază IIa de determinare a dozei pentru prevenirea tromboembolismului venos după protezarea totală a șoldului. Rezultatele acestui studiu nu au fost încă publicate. Bazându-se pe datele de fază II în fibrilația atrială, un studiu mare de fază III compară două doze diferite de edoxaban (30 sau 60 mg o dată pe zi) cu warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral.

Betrixaban (PRT-054021)

Într-un studiu de fază II pe 200 de pacienți, care a comparat două doze de PRT-054021 (15 mg de două ori pe zi sau 40 mg de două ori pe zi) cu enoxa parin 30 mg de două ori pe zi timp de 10 până la 15 zile după protecția unilaterală a genunchiului, acest agent activ oral a apărut atât sigur, cât și eficient. [254] Sunt planificate studii suplimentare în prevenirea și tratarea tromboembolismului venos, precum și la pacienții cu fibrilație atrială.

Idraparinux

Un derivat hipermetilat al fondaparinuxului, idraparinux leagă antitrombina cu o asemenea afinitate încât timpul său de înjumătățire plasmatică de 80 de ore este similar cu cel al antitrombinei. [255] Datorită timpului său lung de înjumătățire, idraparinux poate fi administrat subcutanat o dată pe săptămână. Pe baza rezultatelor promițătoare ale unui studiu de fază II de determinare a dozei în care idraparinux a fost comparat cu warfarina la pacienții cu tromboză venoasă profundă proximală, [256] au fost efectuate două studii de fază III randomizate de non-inferioritate la pacienții cu tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară. [257] În aceste studii, pacienții au primit fie 2,5 mg de idraparinux subcutanat o dată pe săptămână, fie terapie convențională (heparină cu greutate moleculară mică sau HNF urmată de o doză ajustată de antagonist al vitaminei K) timp de 3 sau 6 luni. Deși frecvența tromboembolismului venos recurent a fost similară la idraparinux și la grupurile tratate convențional în studiul cu tromboză venoasă profundă, la pacienții cu embolie pulmonară, idraparinux a fost mai puțin eficient decât terapia convențională. Această diferență de eficacitate sa datorat unui exces de recidive precoce fatale și nefatale ale emboliei pulmonare și a fost asociată cu o creștere a mortalității totale. În ambele studii, ratele de sângerare la pacienții tratați cu idraparinux au fost similare sau mai mici decât cele din grupurile cu terapie convențională.

Eficacitatea idraparinuxului pe termen lung a fost evaluată într-un studiu de extensie în care pacienții care au terminat 6 luni de tratament inițial al trombozei venoase profunde sau emboliei pulmonare fie cu idraparinux, fie cu un antagonist al vitaminei K au fost randomizați la un tratament suplimentar de 6 luni, fie cu idraparinux subcutanat o dată pe săptămână, fie cu placebo. [258] Deși terapia cu idraparinux a fost eficientă în prevenirea tromboembolismului venos recurent, utilizarea sa a fost asociată cu un risc crescut de hemoragie majoră (inclusiv trei sângerări intracraniene fatale). Astfel, beneficiul clinic net al tratamentului prelungit cu idraparinux pare, în cel mai bun caz, marginal.

Procesul AMADEUS [259] a comparat idraparinux o dată pe săptămână cu un antagonist al vitaminei K la pacienții cu fibrilație atrială. După ce 4576 de pacienți au fost înrolați, studiul a fost oprit înainte de maturitate din cauza sângerării excesive la cei randomizați la idraparinux. Sângerările intracraniene au fost, de asemenea, mai frecvente cu idraparinux. Pacienții vârstnici și cei cu insuficiență renală par să aibă cel mai mare risc de sângerare cu idraparinux, ceea ce sugerează că este necesară o doză redusă la astfel de pacienți. Având în vedere aceste rezultate, este puțin probabil ca idraparinux să fie dezvoltat în continuare. În schimb, atenția s-a îndreptat către idrabiotaparinux.

Idrabiotaparinux (SSR12517E)

O formă biotinilată de idraparinux, idrabiotaparinux prezintă același profil farmacocinetic și farmacodinamic ca idraparinux. La fel ca idraparinux, idrabiotaparinux se administrează subcutanat o dată pe săptămână. Singura diferență este că activitatea anticoagulantă a idrabiotaparinuxului poate fi neutralizată rapid prin administrarea intravenoasă de avidină, o proteină tetramerică mare derivată din albușul de ou, care se leagă de idrabiotaparinux pentru a forma un complex stoechiometric 1: 1 care este eliminat prin rinichi. Idrabiotaparinux este acum în curs de evaluare de fază III la pacienții cu embolie pulmonară și la cei cu fibrilație atrială.

SR123781A

O hexadecasaharidă, SR123781A, este compusă din pentazaharidă sintetică care leagă trombină plus o tetrazaharidă sulfatată care leagă trombinei unite între ele printr-o heptazaharidă centrală nesulfatată. [260] SR123781A leagă recipientul antitrom cu afinitate ridicată. [259] În plus față de inhibarea catalizantă a factorului Xa de către antitrombină, SR123781A este suficient de lung pentru a face legătura dintre antitrombină și trombină și, prin urmare, este capabil să sporească

 inhibarea trombinei. Astfel, SR12378A catalizează inhibarea factorului Xa și a trombinei la fel ca heparina. Cu toate acestea, spre deosebire de heparină, SR123781A nu se leagă de factorul plachetar 4; prin urmare, trombocitopenia indusă de heparină este puțin probabil să apară cu SR123781A. Spre deosebire de heparina, SR123781A nu leagă fibrina. Deoarece nu formează un complex ternar cu fibrina și trombina care protejează trombina de inhibare, [261] SR123781A pare capabil să inhibe throm bin legat de fibrină . [262] SR123781A prezintă o biodisponibilitate aproape completă după administrarea subcutanată și produce o creștere proporțională cu doza 22 a aPTT și a activității anti-factor Xa.

Medicamentul este eliminat în principal de rinichi, unde este excretat intact. A fost finalizat un studiu de fază II care evaluează SR173781A pentru profilaxie la pacienții cărora li se efectuează artroplastie electivă de șold. Deși rezultatele nu au fost încă raportate, SR123781A nu pare să fie în curs de dezvoltare ulterioară.

INHIBITORI DE FACTORI VIla SI Va

Factorii VIIIa și Va, cofactorii cheie pentru tenaza intrinsecă și respectiv protrombinază, sunt critici pentru propagarea coagulării. Ambii cofactori sunt inactivați de proteina C activată, un anticoagulant natural care este generat atunci când trombina se leagă de trombomodulină, producând un complex care activează proteina C. Strategiile care vizează îmbunătățirea căii anticoagulante ale proteinei C includ administrarea de proteină C sau concentrate de proteină C activată sau trombomodulină solubilă.

Drotrecogin Alpha (Activated)

Both plasma-derived and recombinant forms of protein C and activated protein C are available. In a phase III trial, intravenous recombinant activated protein C, known as drotrecogin alpha (activated), reduced mortality in patients with severe sepsis when compared with placebo, albeit with a nonstatisti- cally significant increase in the risk of major bleeding.[263] These findings prompted licensing of recombinant activated protein C for adults with severe sepsis at high risk of death (as determined by an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE] II score of 25 or greater) or with failure of at least two organ systems. Since approval, two additional clinical trials, one in adults with sepsis and a low risk of death[264] and the other in children with sepsis,[265] were stopped prematurely due to lack of efficacy and the potential to cause harm because of bleeding. Based on these studies, drotrecogin alpha (activated) appears to have a limited role in patients with sepsis.

ART-123

Like membrane-bound thrombomodulin, soluble thrombomodulin complexes thrombin and induces a conformational change in the active site of the enzyme that abolishes its procoagulant activity and converts it into a potent activator of protein C. Recombinant soluble thrombomodulin, ART- 123, has nearly 100% bioavailability after subcutaneous injection and a half-life of 2 to 3 days after subcutaneous injection.[266] It has been shown to be an effective antithrombotic agent in a variety of animal models.[267,268] A phase II trial examining the utility of soluble thrombomodulin for thromboprophylaxis after elective hip arthroplasty demonstrated a dose response both for efficacy (a composite of venographi- cally detected deep vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolism) and safety (major bleeding).[269] ART-123 has shown promise in the management of disseminated intra-vascular coagulation (DIC)[270] and is currently being evaluated in a placebo-controlled randomized study in patients with sepsis and DIC.

ANTAGONISTI VITAMINEI K

Mecanismul de acțiune

Derivații de cumarină sunt antagoniști ai vitaminei K care interferează cu interconversia ciclică a vitaminei K și a epoxidului său 2,3 (epoxid de vitamina K). [271] Vitamina K acționează ca un cofactor pentru carboxilarea post-translațională a reziduurilor de acid glutamic găsite la amino-terminalul factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (factorii II, VII, IX și X) și a proteinelor anticoagulante (proteina C și proteina S). [271] Gamma-carboxilarea este o condiție prealabilă pentru interacțiunea dependentă de calciu a acestor proteine de coagulare cu suprafețele fosfolipidelor activate. Carboxilarea cofactorilor dependenți de vitamina K este catalizată de o carboxilază care necesită forma redusă a vitaminei K. În timpul acestei reacții, vitamina K redusă este oxidată în epoxid de vitamina K, care este reciclat înapoi la vitamina K de către epoxid reductază de vitamina K. Vitamina K este apoi transformată în vitamina K redusă de vitamina K reductază. Antagoniștii vitaminei K inhibă vitamina K epoxid reductaza și, într-o măsură mai mică, vitamina K reductaza (Fig. 22-5). Odată cu epuizarea vitaminei K reduse, carboxilarea proteinelor dependente de vitamina K este inhibată. Efectul antitrombotic al derivaților de cumarină , care reflectă probabil niveluri scăzute ale factorului II (protrombină) și factorului X, este amânat cu 72 până la 96 de ore.

Indicatii

Deși anticoagulantele orale au fost utilizate la pacienții cu boală cardiacă ischemică de aproape o jumătate de secol, rolul lor în această populație de pacienți rămâne controversat.

Infarctul miocardic acut. Tratamentul anticoagulant oral de mare intensitate (țintă INR 2,8-4,8) după IM produce o reducere a mortalității și rezultate vasculare importante din punct de vedere clinic, dar este asociat cu un risc semnificativ de sângerare majoră , inclusiv accident

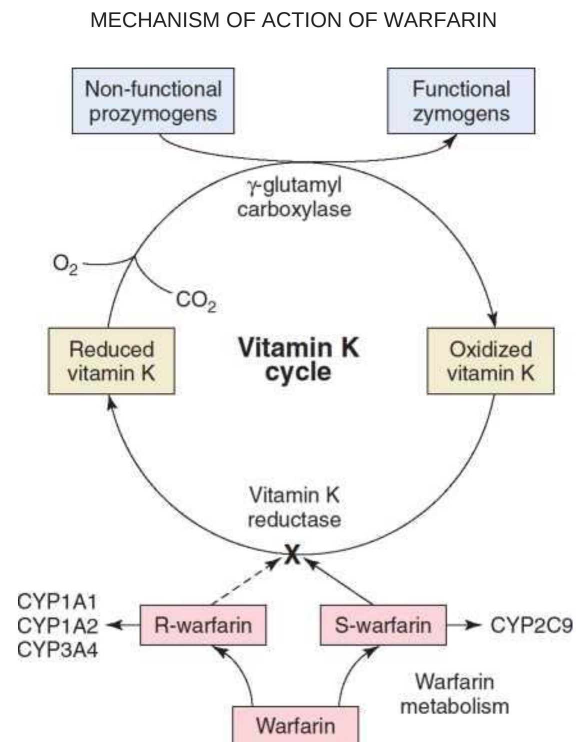


FIGURE 22-5 Mechanism of action of warfarin: A racemic mixture of S- and R-enantiomers, it is S-warfarin that is most active. By blocking vitamin K epoxide reductase, warfarin inhibits the conversion of oxidized vitamin K into its reduced form. This inhibits vitamin K-dependent y-carboxylation of factors II, VII, IX and X because reduced vitamin K serves as a cofactor for a y-glutamyl carboxylase that catalyzes the y-carboxylation process, thereby converting prozymogens to zymogens capable of binding calcium and interacting with anionic phospholipid surfaces. S-warfarin is metabolized by CYP2C9. Common genetic polymorphisms in this enzyme can influence warfarin metabolism. Polymorphisms in the C1 subunit of vitamin K reductase (VKORC1) also can affect the susceptibility of the enzyme to warfarin-

vascular cerebral hemoragic. [272-278] Anticoagularea orală de intensitate moderată (INR 2,0-3,0) este mai eficientă decât placebo [279, 280] și aspirina [277, 281] la reducerea evenimentelor ischemice recurente.

Adăugarea de warfarină mică, în doză fixă (1 sau 3 mg) [282] sau warfarină de intensitate scăzută (INR țintă mai mic de 2,0) [283] la aspirina la pacienții cu infarct miocardic recent nu pare să ofere beneficii clinice dincolo de cele obținute numai cu aspirina. Deși combinația de aspirină cu warfarină de intensitate moderată pe termen lung pare să ducă la rate mai scăzute de deces, infarct miocardic nou și accident vascular cerebral decât aspirina singură, acest beneficiu apare în detrimentul unei creșteri apreciabile a sângerării și a complexității terapeutice. [156, 277, 278, 281, 283, 284]

În timp ce atât aspirina, cât și anticoagulantele orale sunt mai eficiente decât placebo după IM, rata crescută a hemoragiei majore și costul și complexitatea mai mare a terapiei anticoagulante orale fac ca aspirina să fie o alegere mai bună la majoritatea pacienților. Anticoagularea orală este o alternativă pentru pacienții cu risc crescut de tromboembolism (adică, în primele 3 luni după IM anterior, pacienții cu IM complicat de disfuncție severă a ventriculului stâng, precum și cei cu insuficiență cardiacă congestivă, embolii anterioare, semne de trombi murale sau fibrilație atrială) și pentru cei care nu pot tolera aspirina. [277, 278]

Prevenirea primară a cardiopatiei ischemice. Warfarina de intensitate scăzută (INR țintă de 1,5) conferă protecție împotriva manifestărilor fatale și nefatale ale bolii cardiace ischemice la bărbații cu risc ridicat, la fel ca și combinația de warfarină de intensitate scăzută și 75 mg de aspirină pe zi. [285] Tratamentul combinat pare a fi mai eficient decât warfarina sau aspirina în monoterapie. Cu toate acestea, efectele adverse asociate terapiei cu warfarină sunt mai mari decât cele ale aspirinei și monitorizarea tratamentului cu warfarină este laborioasă. În consecință, warfarina de intensitate scăzută, cu sau fără aspirină, nu poate fi recomandată pentru prevenirea primară a IM. Cu toate acestea, la persoanele care nu pot tolera aspirina, warfarina poate fi o alternativă utilă, iar terapia combinată poate fi luată în considerare la pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice.

Boala arterială periferică. Pacienții cu boală arterială periferică sunt expuși riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces cardiovascular. Agenții antiplachetari, cum ar fi aspirina sau clopidogrelul, reduc acest risc. Studiul WAVE a examinat dacă adăugarea de warfarină la terapia antiplachetă a oferit beneficii suplimentare. [286] Un total de 2161 de pacienți au fost randomizați la terapia antiplachetă în monoterapie sau la terapia antiplachetă plus warfarină (doza ajustată pentru a obține un INR de 2 până la 3). Infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral sau moartea cardiovasculară au apărut la 12,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie combinată și la 13,3% dintre cei cărora li s-a administrat singur terapie antiagregantă (risc relativ [RR], 0,92; IC 95% 0,73-1,16; $P = 0,48$). Cu toate acestea, sângerarea care pune viața în pericol a fost mai frecventă cu terapia combinată decât cu terapia antiplacă lăsată (4,0% și, respectiv, 1,2%; RR 3,41; interval de încredere (IC) 95% 1,84-6,35; $P < 0,001$). Pe baza acestor rezultate, adăugarea de warfarină la terapia antiplachetă nu pare să îmbunătățească eficacitatea și este asociată cu o creștere a sângerărilor care pun viața în pericol.

Doze

Timpul de protrombină (PT) este sensibil la reducerea a trei dintre cei patru factori de coagulare dependenți de vitamina K, prothrom bin, factor VII și factor IX. Deoarece reactivii de tromboplastină disponibili comercial variază în sensibilitatea lor la reducerea acestor trei factori de coagulare, adecvarea dozării warfarinei este măsurată folosind o metodă standardizată de raportare a PT . Raportul internațional normalizat (INR) se bazează pe utilizarea unui indice internațional de sensibilitate (ISI) atribuit fiecărui reactiv de tromboplastină care standardizează sensibilitatea la reducerile factorilor de coagulare dependenți de vitamina K față de un preparat internațional de referință **247** furnizat de Organizația Mondială a Sănătății. PT este convertit la un INR utilizând formula INR = $(\text{PT observat/PT normal mediu})^{ISI}$. [271]

Antagoniștii vitaminei K au o fereastră terapeutică îngustă și o relație doză-răspuns foarte variabilă. [271] În consecință, utilizarea acestor agenți poate fi complicată de sângerări grave și efectul lor anticoagulant trebuie monitorizat îndeaproape prin teste de laborator. Doza totală de warfarină necesară pentru a atinge un INR terapeutic variază de la pacient la pacient. Această variație inter-individuală a dozei de warfarină poate reflecta diferențe de vârstă, greutate, funcție hepatică, dietă, consumul de alcool, medicamente concomitente și boli comorbide. [271] Polimorfismele unice > nucleotidice (SNP) în sistemul citocromului P450 CYP2C9 și în gena care codifică complexul 1 de epoxid reductază pentru vitamina K g (VKORC1), enzima țintă a warfarinei (vezi Fig. 22-5), influențează doza de warfarină necesară menținerii ȘJ pentru a realiza a.rap. [287] Cu toate acestea, beneficiul pe care testarea acestor genotipuri îl adaugă monitorizării conștiincioase a INR și ajustării dozei rămâne de determinat.

Terapia cu warfarină de intensitate mare și moderată, precum și warfarină de intensitate moderată combinată cu aspirină, s-a dovedit că reduc rezultatul vascular advers după IM. Cu toate acestea, complicațiile hemoragice cresc pe măsură ce intensitatea INR crește. [271] Nu s-a dovedit a fi eficace la această populație de pacienți regimurile fixe cu doză mică de warfarină și regimurile de warfarină de intensitate scăzută (INR < 2,0). Decizia de a utiliza warfarina în monoterapie sau în combinație cu aspirina ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a riscurilor viitoarelor evenimente vasculare și hemoragice, pe respectarea terapiei de către pacient și pe disponibilitatea monitorizării warfarinei de înaltă calitate. Deși este probabil ca aspirina să rămână terapia de primă linie pentru majoritatea pacienților cu boală coronariană, terapia cu warfarină poate fi utilă la pacienții cu risc mai mare și la cei care suferă de evenimente recurente în ciuda tratamentului cu aspirină.

Efecte secundare

Sângerarea este cea mai frecventă complicație a terapiei cu warfarină. Riscul de sângerare este influențat de intensitatea anticoagulării; utilizarea concomitentă de aspirină, agenți antiinflamatori nesteroidieni sau alte medicamente care influențează hemostaza ; antecedente de sângerare; vârsta înaintată; antecedente de accident vascular cerebral; sau prezența unor comorbidități grave. [49] Cu un INR de 2,0 până la 3,0, riscul anual de sângerare majoră este de 1% până la 3%. [45] Necroza cutanată indusă de warfarină este o complicație rară care se dezvoltă de obicei la scurt timp după inițierea terapiei cu warfarină la pacienții cu deficit de proteină C sau proteină S congenital sau dobândit. [288] Probabil rezultă din scăderea rapidă a nivelurilor acestor proteine anticoagulante care precede reducerea nivelurilor de protrombină. Pentru a evita această complicație, pacienții cu deficit cunoscut de proteină C sau proteină S ar trebui să înceapă să administreze doze de întreținere, mai degrabă decât de încărcare, de făină de război după ce au fost administrate doze terapeutice de heparină.

Contraindicații și interacțiuni medicamentoase

Pacienților care au contraindicații la terapia anticoagulante nu trebuie să li se administreze warfarină (vezi Caseta 22-1). Deoarece warfarina este teratogenă, utilizarea sa trebuie evitată, dacă este posibil, în timpul sarcinii. [289] Numeroase medicamente pot influența răspunsul pacientului la warfarină. [290] Prin urmare, orice modificare a profilului de medicație ar trebui să determine o monitorizare mai frecventă a anticoagulantelor.

CONCLUZII ȘI DIRECȚII VITORIALE

Un număr de noi anticoagulante cu potențial clinic semnificativ au fost evaluate recent la pacienții cu sindroame coronariene acute. Dintre acestea, numai HBPM, fondaparinux și bivalirudin au fost introduse în practică. În ciuda

date promițătoare, rolul celorlalți agenți în această populație de pacienți rămâne să fie clar delimitat. Cea mai mare nevoie nesatisfăcută în terapia anticoagulante este înlocuirea făinii de război cu un agent activ oral care poate fi administrat în doze fixe fără monitorizarea de rutină a coagulării. În consecință, cea mai mare parte a atenției actuale se concentrează asupra noilor anticoagulante orale . Cei aflati in stadiile cele mai avansate de dezvoltare sunt inhibitorii orali directi de trombina si factor Xa. Dabigatran etexilatul și rivaroxabanul au fost autorizați pentru -boprofilaxia tromului la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de șold sau genunchi în Europa și Canada. Rezultatele
22 studiului RELY cu dabigatran evidențiază promisiunea acestor noi agenți și potențialul lor de a înlocui warfarina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. Provocarea pentru viitor va fi de a determina care dintre numeroșii agenți în prezent în curs de dezvoltare va oferi cea mai mare eficacitate cu cel mai mare grad de siguranță.

REFERINȚE

1. Fuster V: Elucidarea rolului instabilității și rupturii plăcii în evenimentele coronariene acute. Curr Opin Cardiol 1996;11:351-360.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V: Perturbarea plăcii coronariene. Tiraj 1995; 92:657-671.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ și colab.: Patogeneza bolii coronariene și sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 1992;326:242-250.
4. Freiman DG: Structura trombilor. În Colman RW, Hirsh J, Marder V, et al (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. a 2-a ed. Philadel phia, JB Lippincott, 1987, pp 1123-1135.
5. Davie EW: Aspecte biochimice și moleculare ale cascadei de coagulare. Thromb Haemost 1995;75:1-6.
6. Yamamoto M, Nakagaki T, Kisiel W: Autoactivarea dependentă de factor tisular a factorului de coagulare a sângelui uman. J Biol Chem 1992;267:19089-19094.
7. Rosenberg RD, Bauer KA: Sistemul heparină-antitrombină: un mecanism anticoagulant natural. În Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. a 3-a ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, pp. 837-860.
8. Danielsson A, Raub E, Lindahl U, et al: Rolul complexelor ternare în care heparina se leagă atât de antitrombină, cât și de proteinază, în accelerarea reacțiilor dintre antitrombină și trombina sau factorul Xa. J Biol Chem 1986;261:15467-15473.
9. Jordan RE, Oostra GM, Gardner WT și colab.: Cinetica interacțiunilor enzimei hemostatice anti trombină în prezența heparinei cu greutate moleculară mică. J Biol Chem 1980;255:100081-100090.
10. Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2: Un studiu randomizat factorial de alteplază versus streptokinază și heparină versus fără heparină la 12.490 de pacienți cu infarct miocardic acut. Lancet 1990; 336:65-71.
11. Grupul de studiu internațional: Mortalitatea în spital și evoluția clinică a 20.891 de pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut, randomizați între alteplază și streptokinază cu sau fără heparină. Lancet 1990;336:71-75.
12. Grupul de colaborare ISIS-3: ISIS-3: o comparație randomizată a streptokinazei față de activatorul de plasminogen tisular vs. anistreplasă și a aspirinei plus heparină față de aspirina în monoterapie printre 41.299 de cazuri de suspectare de infarct miocardic acut. Lancet 1992; 339:753-770.
13. Menon V, Harrington RA, Hochman JS și colab.: Tromboliza și terapia adjuvantă în infarctul miocardic acut: A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126:549S-575S.
14. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N și colab.: O comparație între heparină și aspirina în doză mică ca terapie adjuvantă cu activator de plasminogen tisular pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1990;323:1433-1437.
15. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR și colab.: Efectul heparinei asupra permeabilității arterei coronare după tromboliza cu activator tisular de plasminogen în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1990;66:1412-1417.
16. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, și colab. pentru European Cooperative Study Group (ECSG): Efectul heparinei intravenoase timpurii asupra permeabilității arterei coronare, a dimensiunii infarctului și a complicațiilor hemoragice după tromboliza alteplazică: rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, European Cooperative Study Group. Br Heart J 1992;62:122-128.
17. Anchetatorii GUSTO: Un studiu randomizat internațional care compară patru strategii trombolitice pentru IMA. N Engl J Med 1993;329:673-682.
18. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R și colab.: Prezentare generală a studiilor randomizate ale heparinei intravenoase la pacienții cu infarct miocardic acut tratați cu terapie trombolitică. Am J Cardiol 1996;77:550-556.
19. Collins R, MacMahon S, Flather M și colab: Efecte clinice ale terapiei anticoagulante în infarct miocardic acut suspectat: Prezentare generală sistematică a studiilor randomizate. Br Med J 1996;313:652-659.
20. Antman EM pentru anchetatorii TIMI-9A: Hirudin în infarctul miocardic acut. Raport de siguranță din studiul 9A privind tromboliza și inhibarea trombinei în infarctul miocardic (TIMI). Circulation 1994;90:1624-1630.
21. Utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse (GUSTO) IIa Investigatori : studiu randomizat al heparinei intravenoase versus hirudină recombinată pentru sindroamele coronariene acute. Circulation 1994;90:1631-1637.
22. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic acut. Un raport al grupului de lucru ACC/AHA privind ghidurile de practică. J Am Coll Cardiol 1999;34:890-891.
23. Grupul RISC: Risc de infarct miocardic și deces în timpul tratamentului cu doze mici de aspirină și heparină intravenoasă la bărbații cu boală arterială instabilă. Lancet 1990;336:827-830.
24. Holdright D, Patel D, Cunningham D și colab.: Comparație a efectului heparinei și a aspirinei față de aspirina în monoterapie asupra ischemiei miocardice tranzitorii și a prognosticului în spital la pacienții cu angină instabilă. J Am Coll Cardiol 1994;24:39-45.
25. Gurfinkel EP, Manos EK, Mejail RI și colab.: Heparină cu greutate moleculară mică versus heparină obișnuită sau aspirină în tratamentul anginei instabile și al ischemiei silențioase. J Am Coll Cardiol 1994;24:39-45.
26. Oler A, Whooley MA, Oler J, et al: Adăugarea de heparină la aspirină reduce incidența infarctului miocardic și a decesului la pacienții cu angină instabilă: o meta-analiză. JAMA 1996;26:313-318.
27. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M și colab.: Terapia antitrombotică pentru boala coronariană. A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126:513S-548S.
28. Popma JJ, Berger P, Ohman EM și colab.: Terapia antitrombotică în timpul intervenției coronariene percutanate. A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126:576S-599S.
29. Grayburn PA, Willard JE, Brickner ME și colab.: Formarea in vivo a trombilor pe un fir de ghidare în timpul imagistică cu ultrasunete intravasculare: Dovezi pentru heparinizare inadecvată . Cathet Cardiovasc Diagn 1991;23:141-143.
30. Ellis SB, Roubin GS, Wilentz J și colab.: Efectul administrării de heparină de 18 până la 24 de ore pentru prevenirea restenozei după angioplastia coronariană necomplicată. Am Heart J 1989;117:777-782.
31. Friedman HZ, Cragg DR, Glazier SM și colab: Evaluare prospectivă randomizată a terapiei cu heparină intravenoasă prelungită versus abreviată după angioplastia coronariană. J Am Coll Cardiol 1994;24:1214-1219.
32. Theroux P, Waters D, Lam J, et al: Reactivarea anginei instabile după întreruperea heparinei. N Engl J Med 1992;327:141-145.
33. Oldgren J, Grip L, Wallentin L: Reactivarea după încetarea inhibării trombinei în boala coronariană instabilă, indiferent de doza de aspirină. Circulation 1996;94:I-431 (rezumat 2515).
34. Weitz JI, Hudoba M, Massel D și colab.: Trombina legată de cheag este protejată de inhibarea de către heparină-antitrombină III, dar este susceptibilă la inactivarea de către inhibitorii independenți de antitrombină III. J Clin Invest 1990;86:385-391.
35. Hogg PJ, Jackson CM: Monomerul de fibrină protejează trombina de inactivarea de către heparină-antitrombină III: Implicații pentru eficacitatea heparinei. Proc Natl Acad Sci USA 1989, 86:3619-3623.
36. Eisenberg PR, Siegel JE, Abendschein DR și colab.: Importanța factorului Xa în determinarea activității procoagulante a cheagurilor de sânge integral. J Clin Invest 1993;91:1877-1883.
37. Marciniak E: inactivarea factorului Xa de către antitrombina III. Dovezi pentru stabilizarea biologică a factorului Xa de către complexul factor V-fosfolipidic. Br J Haematol 1973; 24:391-400.
38. Kumar R, Beguin S, Hemker HC: Efectul cheagurilor de fibrină și al trombinei legate de cheag asupra dezvoltării activității procoagulante plachetare. Tromb Haemost 1995; 74:962-968.
39. Kumar R, Beguin S, Hemker HC: Influența fibrinogenului și a fibrinei asupra dovezilor generației B de trombine pentru activarea prin feedback a sistemului de coagulare de către trombina legată de cheag. Thromb Haemost 1994;72:713-721.
40. Lane DA: proteine de legare și neutralizare a heparinei. În: Lane DA, Lindahl U, editori. Heparina: proprietăți chimice și biologice și aplicații clinice. Boca Raton, FL: CRC Crit Rev Biochem 1989;1787-1793.
41. Lane DA, Pejler J, Flynn AM, et al: Neutralization of heparin related zaharides by histidin-rich glycoprotein and platelet factor 4. J Biol Chem 1984;261:3980-3986.
42. Young E, Prins M, Levine MN și colab: Legarea heparinei la proteinele plasmatice, un mecanism important pentru rezistența la heparină. Thromb Haemost 1992;67:639-643.
43. Hirsh J: Heparină. N Engl J Med 1991;324:1565-1574.
44. Hirsh J, Fuster V: Ghid pentru terapia anticoagulante. Eu: Heparina. Tiraj 1994; 89:1449-1468.
45. D'Angelo A, Seveso MP, D'Angelo SV și colab.: Efectul metodelor și reactivilor de detectare a cheagurilor asupra timpului parțial de tromboplastină activat (aPTT): Implicații în monitorizarea heparinei prin aPTT. Am J Clin Pathol 1990;94:297-306.
46. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al: Nomograma de dozare a heparinei bazată pe greutate în comparație cu îngrijirea standard: un studiu controlat randomizat. Ann Intern Med 1993;119:874-881.
47. Basu D, Gallus A, Hirsh J, et al: Un studiu prospectiv al valorii tratamentului cu heparină cu timpul de tromboplastină parțial activat. N Engl J Med 1972;387:324-327.
48. Antman E, Beasley J, Califf R și colab: Colegiul American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062.
49. Levine M, Raskob GE, Beyth RJ, et al: Complicații hemoragice ale tratamentului anticoagulant. A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;236:287S-310S.
50. Boveill EG, Tracy RP, Knatterud GL și colab: Evenimente hemoragice în timpul terapiei cu activator de plasminogen tisular recombinant, heparină și aspirină pentru angina pectorală instabilă (procesul Thrombolysis in Myocardial Ischemia-IIIB). Am J Cardiol 1997;391-396.
51. Hirsh J, Raschke R: Heparină și heparină cu greutate moleculară mică. A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126: 188S-203S.
52. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MN și colab.: Efectul heparinei și fracțiilor de heparină asupra agregării trombocitelor. J Clin Invest 1980;65:64-73.
53. Amiral J, Bridey F, Wolf M și colab.: Anticorpi la complexele 4-heparină a factorului plachetar macromolecular în trombocitopenia indusă de heparină: un studiu de 44 de cazuri. Thromb Haemost 1995;73:21-28.
54. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, și colab.: Imunoglobulina G de la pacienți cu trombocitopenie indusă de heparină se leagă la un complex de heparină și factor de trombocite 4. Blood 1994;83:3232-3239.

55. Warkentin TE, Hayward CPM, Boshkov LK și colab.: Serurile din trombocite cu trombocitopenie indusă de heparină generează microparticule derivate din trombocite cu activitate procoagulante: O explicație pentru complicațiile trombotice ale trombocitopeniei induse de heparină. Blood 1994;84:3691-3699.
56. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J și colab.: Efectul heparinului asupra densității osoase. Thromb Haemost 1990;64:286-289.
57. Curry N, Bandana EJ, Pirofsky B: Sensibilitatea la heparină: Raportul unui caz. Arch Intern Med 1973;132:744-745.
58. White RW, Sadd JR, Nensel RE: Complicații trombotice ale terapiei cu heparină, inclusiv șase cazuri de necroză cutanată indusă de heparină. Ann Surg 1979;190:595-608.
59. O'Kelly R, Magee F, McKenna J: Terapia de rutină cu heparină inhibă producția de aldosteron suprarenal. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:108-112.
60. Ofosu FA, Barrowcliffe TW: Mecanisme de acțiune ale heparinelor și heparinoidelor cu greutate moleculară mică. Balliere's Clin Hematol 1990;3:505-529.
61. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E și colab.: Dependența de greutate moleculară a inhibiției potențate de heparină a trombinei și a factorului X activat: Efectul neutralizării heparinei în plasmă. Thromb Res 1979;15:531-541.
62. Young E, Wells PS, Holloway S și colab.: Dovezi ex vivo și in vitro că heparinele cu greutate moleculară mică prezintă o legare mai mică la proteinele plasmatice decât heparina nefracționată. Thromb Haemost 1994;71:300-304.
63. Young E, Cosmi B, Weitz J, Hirsh J: Comparație a legării nespecifice a heparinei nefracționate și a heparinei cu greutate moleculară mică (enoxaparină) la proteinele plasmatice. Thromb Haemost 1993;70:625-630.
64. Barzu T, Molho P, Tobelem G și colab: Legarea și endocitoza heparinei de către celulele endoteliale umane în cultură. Biochem Biophys Acta 1985;845:196-203.
65. Bara L, Billaud E, Gramond G și colab.: Farmacocinetica comparativă a unei heparine cu greutate moleculară mică (PK 10169) și a heparinei nefracționate după administrare intravenoasă și subcutanată. Thromb Res 1985;30:630-636.
66. Handeland GF, Abilgaard U, Holm HA și colab.: Tratamentul cu heparină ajustată în funcție de doză al trombozei venoase profunde: o comparație a heparinei nefracționate și cu greutate moleculară mică. Eur J Clin Pharmacol 1990;30:107-112.
67. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF și colab.: Eliminarea întârziată a enoxaparinei la pacienții cu insuficiență renală cronică. Thromb Res 1991;63:385-390.
68. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G și colab.: Heparină cu greutate moleculară mică (dalteparină) ca tratament adjuvant al trombolizei în infarctul miocardic acut - un studiu pilot: Markeri biochimici în sindroamele coronariene acute (BIOMACS II). J Am Coll Cardiol 1999;33:627-633.
69. Simons ML, Krzeminska-Pakula M, Alonso A și colab.: Îmbunătățirea reperfuziei și rezultatul clinic cu enoxaparină ca adjuvant la tromboliza streptokinazei în infarctul miocardic acut - studiul AMI-SK. Eur Heart J 2002;23:1282-1290.
70. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, et al: Reducerea reinfarctului și anginei pectorale cu utilizarea terapiei cu heparină cu greutate moleculară mică după streptokinază (și heparină) în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1996;77:1145-1148.
71. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Pedersen TR în numele Grupului de studiu FRAMI: Studiu randomizat al heparinei cu greutate moleculară mică (Dalteparin) în prevenirea formării de tromb ventricular stâng și a emboliei arteriale după infarctul miocardic acut : Studiul Fragmin în infarctul miocardic acut (FRAMI). J Am Coll Cardiol 1997;30:962-969.
72. Investigatorii grupului de studiu CREATE: Efectele reviparinei, o heparină cu greutate moleculară mică, asupra mortalității, reinfarctului și accidentelor vasculare cerebrale la pacienții cu infarct miocardic acut care prezintă supradenivelare de segment ST. JAMA 2005;293:427-436.
73. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C și colab.: Comparație randomizată a enoxaparinei, o heparină cu greutate moleculară mică, cu heparină nefracționată adjuvant la tromboliza activatorului de plasminogen tisular recombinat și aspirina. Al doilea studiu al terapiei de reperfuzie cu heparină și aspirină (HART II). Circulation 2001;104:648-652.
74. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW și colab.: Eficacitatea și siguranța tenecteplazei în combinație cu heparină enoxaparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată în cadrul prespitalicesc: evaluarea siguranței și eficacității unui nou regim trombolitic (ASSENT) -3 PLUS trial randomizat în miocardic infarc acut . Circulation 2003;108:135-142.
75. Investigatorii InTIME-II: n-PA intravenos pentru tratamentul infarctului miocardic precoce. InTIME-II, o comparație dublu-orb a lanoteplazei cu un singur bolus față de alteplază accelerată pentru tratamentul pacienților cu infarct miocardic acut. Eur Heart J 2000;21:2005-2013.
76. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF și colab: Enoxaparin ca terapie adjuvantă antitrom bin pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. Rezultatele întregului studiu privind tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) 23. Tiraj 2002;105: 1642-1649.
77. Baird SH, Menown IBA, McBride SJ și colab.: Comparație randomizată a enoxaparinei cu heparină nefracționată după terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic acut. Eur Heart J 2002;23:627-632.
78. Cohen M, Gensini GF, Maritz F și colab.: Siguranța și eficacitatea enoxaparinei subcutanate versus heparină nefracționată intravenoasă și tirofiban versus placebo în tratamentul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST neeligibili pentru reperfuzie (TETAMI). Un studiu randomizat. J Am Coll Cardiol 2003;42:1348-1356.
79. Yusuf S, Mehta SR, Diaz R, și colab.: Provocări în conducerea unor studii simple mari de întrebări generice importante în setări cu resurse sărace: programul de studii CREATE și ECLA care evaluează GIK (glucoză, insulină și potasiu) și heparina cu greutate moleculară mică în infarctul miocardic acut. Am Heart J 2004;148:1068-1078.
80. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al: Enoxaparin versus heparin nefractioned with fibrinolysis for ST-deviation myocardial infarct. N Engl J Med 2006;354:1477-1488.
81. Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană (FRISC) Grup de studiu: Heparină cu greutate moleculară mică în timpul instabilității în boala coronariană. Lancet 1996;347:561-568.
82. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al: pentru investigatorii FRIC. Comparația heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracționată în mod acut și cu placebo timp de 6 săptămâni în tratamentul bolii coronariene instabile: Fragmin în studiul bolii coronariene instabile (FRIC). Circulation 1997;96:61-68.
83. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP și colab.: pentru eficacitatea și siguranța enoxaparinei subcutanate în evenimentele coronariene fără undă Q. Grupul de studiu. O comparație a heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracționată pentru boala coronariană instabilă. N Engl J Med 1997;337:447-452.
84. infarctul miocaral fără undă Q. Tiraj 1999;100:1593-1601.
85. Grupul de studiu FRAX.IS: Comparație cu două durate de tratament (6 zile și 14 zile) ale unei heparine cu greutate moleculară mică cu un tratament de 6 zile de heparină nefracționată în tratamentul inițial al anginei instabile sau al infarctului miocardic fără undă Q: FRAX.IS Eur Heart J 1999;20:1553-1562.
86. Fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană (FRISC II) Investigatori: Heparină cu masă moleculară scăzută pe termen lung în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. Lancet 1999; 354:701-707.
87. Goodman S, Bigonzi F, Radley D și colab.: pentru grupul ESSENCE. Urmărire de un an a studiului ESSENCE (enoxaparină versus heparină în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q). Eur Heart J 1998;50 (Rezumat P477).
88. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N și colab.: Enoxaparina versus tinzaparină în sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Trial EVET. Am Heart J 2003;146:304-310.
89. Katsouras C, Michalis LK, Papmichael N și colab: Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-delegation acute coronary syndromes (EVET) trial la 6 luni. Am Heart J 2005;150:385-391.
90. Cohen M, Theroux P, Borzak S, și colab. în numele investigațiilor ACUTE II: Studiu randomizat de siguranță dublu-orb al enoxaparinei versus heparină nefracționată la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST tratați cu tirofiban și aspirină: Studiul ACUTE II. Am Heart J 2002;144:470-477.
91. James S, Armstrong P, Califf R și colab: Siguranța și eficacitatea abciximabului combinat cu dalteparină în sindroamele coronariene acute. Eur Heart J 2002;23:1538-1545.
92. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, și colab.: Evaluare randomizată a siguranței și eficacității enoxaparinei versus heparinei nefracționate la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST care primesc inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa, eptifibatidă. Circulation 2003;107:238-244.
93. Blazing MA, De Lemaos JA, White HD și colab. pentru anchetatorii de la A la Z: Siguranța și eficacitatea enoxaparinei vs. heparinei nefracționate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST care primesc tirofiban și aspirină. JAMA 2004;292:55-64.
94. Preisack M, Bonan R, Meisner C și colab.: Incidența și rezultatul și predicția evenimentelor clinice timpurii după angioplastia coronariană transluminală percutanată: o comparație între tratamentul reviparinei cu heparină nefracționată/placebo (rezultatele unui substudiu al studiului REDUCE). Eur Heart J 1998;19:1232-1238.
95. Collet JP, Montalescot G, Drobinski G și colab.: PTCA fără heparină și fără monitorizare a coagulării la pacienții cu angină instabilă pretratați cu enoxaparină subcutanată. Tiraj 1999;100 (suppl-I):I-188 (rezumat).
96. Young J, Kereiakes D, Grines C și colab. pentru anchetatorii naționali care colaborează la investigatorii enoxaparină: terapia cu heparină cu greutate moleculară mică în intervenții percutanate. J Invasive Cardiol 2000;12(Suppl E):E14-E18.
97. Gore JM, Spencer FA, Goldberg RJ și colab. în numele anchetatorilor GRACE: Utilizarea heparinei în sindroamele coronariene acute fără denivelări ST. Am J Med 2007;120:63-71.
98. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM și colab.: Enoxparin vs. heparină nefracționată la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă precoce intenționată: Rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY. JAMA 2004;292:45-54.
99. Berger PB, Mahaffey KW, Meier SJ, și colab.: Siguranța și eficacitatea tratamentului cu ticlopidină de numai 2 săptămâni la pacienții cu risc crescut de tromboză a stentului coronarian: rezultate ale terapiei antiplachetare în monoterapie versus terapia cu Lovenox plus antiplachetare la pacienții cu risc crescut de tromboză a stentului (ATLAST). Am Heart J 2002;143:841-846.
100. Cairns JA, Gill J, Morton B și colab.: Uleiuri de pește și heparină cu greutate moleculară mică pentru reducerea restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată: studiul EMPAR. Circulation 1996;94:1553-1560.
101. Lablanche JM, McFadden E, Meneveau N și colab.: Efectul nadroparinului, o heparină cu greutate moleculară mică, asupra restenozei clinice și angiografice după angioplastia cu balon coronarian . Studiul FACT. Circulation 1997;96:3396-3402.
102. Karsch KR, și colab.: LMWH în Prevenirea Restenozei după PTCA, Trialul REDUCE. J Am Coll Cardiol 1996;28:1437-1443.
103. Faxon DP, Spiro TE, Minor S și colab.: Heparina cu greutate moleculară scăzută în prevenirea restenozei după angioplastie: Rezultatele studiului privind restenoza cu enoxaparină (ERA). Circulation 1994;90:908-914.
104. Weitz JI: Heparine cu greutate moleculară mică. N Engl J Med 1997;337:688-698.
105. Anchetatorii studiului privind tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) 11A: Studiul cu variația dozei de enoxaparină pentru angina pectorală instabilă: rezultatele studiului TIMI 11A. J Am Coll Cardiol 1997;29:1474-1482.
106. Woltzt M, Weltermann A, Nieszpaur-Los M, și colab.: Studii privind efectele neutralizante ale protaminei asupra heparinei nefracționate și cu greutate moleculară mică (Fragmin) la locul de activare a sistemului de coagulare la om. Thromb Haemost 1995;73: 439-443.
107. Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, et al: Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. Thromb Haemost 1990;63:271-274.
108. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J și colab.: Trombocitopenia indusă de heparină la pacienții tratați cu heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată. N Engl J Med 1995;332:1330-1335.
109. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI și colab.: Efectele heparinei standard și cu greutate moleculară mică asupra formării nodulilor osoși in vitro. Thromb Haemost 1998;80:413-417.



110. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, și colab: Efectele heparinei cu greutate moleculară mică și standard asupra pierderii de calciu din calvaria fetală de șobolan. Blood 1995;86:1368-1373.
111. Muir JM, Andrew M, Hirsh J și colab.: Analiza histomorfometrică a efectelor heparinei standard asupra osului trabecular in vivo. Blood 1996;88:1314-1320.
112. Monreal M, Lafoz E, Olive A și colab.: Comparație a heparinei nefracționate subcutanate cu heparină cu greutate moleculară mică (Fragmin) la pacienții cu boembolism trom venos și contraindicații pentru Coumadin. Thromb Haemost 1994;71:7-11.
113. Pettila V, Leinohen P, Markkola A și colab.: Densitatea minerală osoasă postpartum la femeile tratate cu tromboprofilaxie cu heparină nefracționată sau heparină LMW. Thromb Haemost 2002;87:182-186.
114. Chong BH, Ismail F, Cade J, et al: Trombocitopenia indusă de heparină: Studii cu un nou heparinoid cu greutate moleculară mică, Org 10172. Blood 1989;73:1592-1596.
115. Leroy J, Leclerc MN, Delahousse B și colab.: Tratamentul trombocitopeniei și trombozei asociate cu heparină cu heparină cu greutate moleculară mică (CY 216). Semin Thromb Haemost 1985;11:327-329.
116. Vitoux JF, Mathier JF, Roncata M, et al: Heparin-associated thrombocytopenia treatment with low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost 1986;55:37-39.
117. Horellou MH, Conrad J, Lecrubier C și colab: Trombocitopenie persistentă indusă de heparină în ciuda terapiei cu heparină cu greutate moleculară mică. Thromb Haemost 1986; 55:37-39.
118. Boneu B, Necciari J, Cariou R, et al: Farmacocinetica și toleranța pentazaharidei naturale (SR90107A/ORG31540) cu afinitate mare pentru antitrombina III la om. Thromb Haemost 1995;74:1468-1473.
119. Walenga J, Jeske W, Bara L și colab.: Rațiune biochimică și farmacologică pentru dezvoltarea unei pentazaharide heparină sintetice. Thromb Res 1997;86:1-36.
120. Paolucci F, Clavies M, Donat F, et al: Fondaparinux sodium mecanism de acțiune: Identificarea legării specifice la proteinele purificate și derivate din plasmă umană. Clin Pharmacokinet 2002;41:11-18.
121. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR și colab. pentru Comitetul de conducere al charidei Pentasac în studiul de chirurgie a fracturii de șold: Fondaparinux în comparație cu enoxaparina pentru prevenirea tromboembolismului venos după operația de fractură de șold. N Engl J Med 2001;345:1340-1342.
122. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR pentru Comitetul de conducere al studiului PENTATHALON 2000: fondaparinux postoperator versus enoxaparină postoperatorie pentru prevenirea tromboembolismului venos după intervenția chirurgicală de înlocuire a șoldului: un studiu randomizat dublu-orb. Lancet 2002;359:1721-1726.
123. Bauer KA, Eriksson MD, Lassen MR și colab. pentru Comitetul de conducere al charidei Pentasac în Studiul de chirurgie majoră a genunchiului: Fondaparinux în comparație cu enoxaparina pentru prevenirea tromboembolismului venos după o intervenție chirurgicală majoră electivă la genunchi. N Engl J Med 2001;345:1305-1310.
124. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR și colab. pentru Comitetul de conducere al charidei Pentasac în chirurgia fracturii de șold: Fondaparinux în comparație cu enoxaparina pentru prevenirea tromboembolismului venos după operația de fractură de șold. N Engl J Med 2001;345:1298-1304.
125. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR: Fondaparinux vs enoxaparin pentru prevenirea tromboembolismului venos în chirurgia ortopedică majoră: O meta-analiză a 4 studii randomizate dublu-orb. Arch Intern Med 2002;162:1833-1840.
126. Buller HR, Davidson BL, Decousus H și colab.: Fondaparinux sau enoxaparină pentru tratamentul inițial al trombozei venoase profunde simptomatice: un studiu randomizat. Ann Intern Med 2004;140:867-873.
127. Buller HR, Davidson BL, Decousus H și colab.: Fondaparinux subcutanat versus heparină nefracționată intravenoasă în tratamentul inițial al emboliei pulmonare. N Engl J Med 2003;349:1695-1702.
128. Coussement PK, Bassand JP, Convens C și colab. pentru investigatorii PENTALYSE: Un inhibitor sintetic al factorului Xa (ORG31540/SR9017A) ca adjuvant la fibrinoliză în infarctul miocardic acut. Eur Heart J 2001;22:1716-1724.
129. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Efectele fondaparinuxului asupra mortalității și reinfarctului la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiul randomizat OASIS 6. JAMA 2006;295:1519-1530.
130. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, și colab. pentru Investigatorii PENTUA (2004): Un studiu de determinare a dozei de fondaparinux la pacienții cu supradenivelare a segmentului ST cu sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol 2004;43:2183-2190.
131. A cincea organizație pentru evaluarea strategiilor în investigatorii sindroame ischemice acute; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, și colab: Comparație între fondaparinux și enoxaparin în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2006;354:1461-1476.
132. Mehta SR, Steg PG, Granger CB și colab.: Studiu randomizat, orb, care compară fondaparinux cu heparină nefracționată la pacienții supuși unei intervenții coronariene cutanate contemporane: Studiu Arixtra în Intervenția coronariană percutanată : un studiu pilot de evaluare randomizată (ASPIRE). Tiraj 2005;111: 1390-1397.
133. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ și colab.: Anticorpi antiplachetar factor 4/heparină la pacienții de chirurgie ortopedică care primesc profilaxie antitrombotică cu fondaparinux sau enoxaparină. Blood 2005;106:3791-3796.
134. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH: trombocitopenie indusă de heparină asociată cu fondaparinux (litera). N Engl J Med 2007;356:2653-2654.
135. Matziolis G, Perka C, Disch A și colab: Efectele fondaparinuxului în comparație cu dalteparina, enoxaparina și heparina nefracționată asupra osteoblastelor umane. Calcif Tissue Int 2003;73:379-393.
136. Handschin A, Trentz O, Hoerstrup S și colab.: Efectul heparinei cu greutate moleculară mică (dalteparină) și fondaparinux (Arixtra) asupra osteoblastelor umane in vitro. Br J Surg 2005;92:177-183.
137. Blijsterveld N, Moons A, Boekholdt S și colab.: Capacitatea factorului VIIa recombinant de a inversa efectul anticoagulant al pentazaharidei fondaparinux la voluntari sănătoși . Tiraj 2002;106:2550-2554.
138. Labrange F, Vergnes C, Brun JL și colab.: Absența transferului placentar de pentazaharide (fondaparinux, Arixtra) în cotiledonul uman dual perfuzat in vitro. Thromb Haemost 2002;87:831-835.
139. Dempfle CE: Pasaj transplacentar minor fondaparinux in vivo. N Engl J Med 2004;350:1914-1915 (scrisoare).
140 Harenberg J: Tratamentul unei femei cu lupus și tromboembolism și intoleranță cutanată la heparine folosind fondaparinux în timpul sarcinii. Thromb Res 2007;119:385-388.
141. Mazzolai L, Hohfeld P, Spertini F, et al: Fondaparinux este o alternativă sigură în caz de intoleranță la heparină în timpul sarcinii. Blood 2006;108:1569-1570.
142. Fox I, Dawson A, Loyonds P și colab.: Activitatea anticoagulantă a Hirulog, un inhibitor direct al trombinei, la om. Thromb Haemost 1993;69:157-163.
143. Stringer KA, Lindenfeld J: Hirudine: Antitrombină anticoagulante. Ann Pharmacother 1992;26:1535-1540.
144. Heras M, Chesebro JH, Webster MWI și colab.: Hirudin, heparină și placebo în timpul leziunii arteriale profunde la porc: Rolul in vivo al trombinei în tromboza mediată de trombocite. Circulation 1990;82:1476-1484.
145. Grupul de colaborare al studiilor cu inhibitori directi ai trombinei: Inhibitorii directi ai trombinei în sindroamele coronariene acute: Rezultatele principale ale unei meta-analize bazate pe datele individuale ale pacientului. Lancet 2002;359:294-302.
146. Stone SR, Maraganore JM: Interacțiunile hirudinei cu trombina. În Berliner LJ (ed.): Thrombin: Structure and Function. New York, Plenum Press, 1992;219-228.
147. Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinsky A și colab.: Structura unui complex de hirudină recombinată și a -trombină umană. Science 1990;249:277-280.
148. Hosteenge J, Stone JR, Donella-Deane A, și colab: The effect of substituting phosphoty rosine for sulfotyrosine on the activity of hirudin. Eur J Biochem 1990;188:55-59.
149. Walenga JM, Pifarre R, Fareed J: Hirudin recombinant ca agent antitrombotic. Drugs Future 1990;14:267-280.
150. Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, et al: Observații de siguranță din faza pilot a studiului randomizat r-Hirudin pentru îmbunătățirea trombolizei (HIT-III). Un studiu al Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenausarzte (ALKK). Circulație 1994;90:1638-1642.
151. Antman EM pentru anchetatorii TIMI 9B: Hirudin în infarctul miocardic acut: tromboliza și inhibarea trombinei în infarctul miocardic (TIMI) 9B. Circulation 1996;94:911-921.
152. Utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse (GUSTO) IIb Investigatori : o comparație a hirudinei recombinate cu heparina pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute. N Engl J Med 1996;335:775-782.
153. Neuhaus KL, Molhoek GP, Zeymer U, et al: Hirudină recombinantă (lepirudină) pentru îmbunătățirea trombolizei cu streptokinaza la pacienții cu infarct miocardic acut: Rezultatele studiului HIT-4. J Am Coll Cardiol 1999;34:966-973.
154. Simes R, Granger C, Antman E și colab.: Impactul hirudinei versus heparină asupra mortalității și (re)infarctului la pacienții cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză prospectivă a studiilor GUSTO IIb și TIMI 9B. Circulation 1996;94(suppl 1):1-430(rezumat).
155. Metz BK, White HD, Granger CB și colab. pentru utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse în sindroamele coronariene acute (GUSTO)-IIb Investigatori: comparație randomizată a inhibării directe a trombinei versus heparină în combinație cu terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic acut: Rezultate de la trial GUSTO-IIb. J Am Coll Cardiol 1998;31:1493-1498.
156. Investigatori OASIS-2: Efectele hirudinei recombinate (lepirudină) în comparație cu heparina asupra morții, infarctului miocardic, anginei refractare și procedurilor de revascularizare la pacienții cu ischemie miocardică acută fără supradenivelare ST: un studiu randomizat. Lancet 1999;353:429-438.
157. Fox KAA: Implicațiile organizației pentru a evalua strategiile pentru studiul sindroame ischemice-2 (OASIS-2) și rezultatele în contextul altor studii. Am J Cardiol 1999;84 (suppl. 5):26M-31M.
158. Serruys PW, Herrman J-PR, Simon R, pentru anchetatorii HELVETICA: O comparație a hirudinei cu heparina în prevenirea restenozei după angioplastia coronariană. N Engl J Med 1995;333:757-763.
159. Greinacher A, Lubenow N: Hirudin recombinant în practica clinică: Focus pe lepirudină. Tiraj 2001;103:1479-1484.
160. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, et al: Hirudina recombinantă (lepirudină) oferă anticoagulare sigură și eficientă la pacienții cu tipul imunologic de trombocitopenie indusă de heparină: un studiu prospectiv. Circulation 1999;99:73-80.
161. Hafner G, Rupprecht HJ, Luz M și colab.: Hirudin recombinant ca antitrombotic periprocedural în angioplastia coronariană pentru angina pectorală instabilă. Eur Heart J 1996;17:1207-1215.
162. Irami MS, Harvey JW, Sexon RG: Inversarea diatezei hemoragice induse de hirudină prin concentrat de complex de protrombină. Am J Cardiol 1995;75:422-423.
163. Vanholder R, Dhondt A: Hirudin recombinant: Farmacologie clinică și aplicații potențiale în nefrologie. Biol Drugs 1999;11:417-429.
164. Sorenson B, Ingerslev J: Un inhibitor direct al trombinei studiat prin formarea dinamică a cheagurilor de sânge întreg. Răspunsul hemostatic la adăugarea ex-vivo a factorului VIIa recombinant sau la activarea concentratului complex de protrombină. Thromb Haemost 2006;93:446-453.
165. Lindhoff-Last E, Bauersachs R: Trombocitopenia indusă de heparină - anticoagulare alternativă în sarcină și alăptare. Semin Thromb Hemost 2002;28:439-445.
166. Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, și colab.: Design and characterization of hirulogs: A new class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. Biochimie 1990; 29:7095-7101.
167. Witting JI, Bourdon P, Brezniak DV și colab.: Inhibarea specifică a trombinei prin scindarea lentă a hirulog-1. Biochem J 1992;282:737-743.
168. Lyle TA: inhibitori moleculari mici ai trombinei. Perspect Drug Discov Design 1993;1:453-460.
169. White HD, Aylward PE, Frey MJ și colab.: pentru investigatorii studiului Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO). Comparație randomizată, dublu-orb, a hirulog versus heparină la pacienții cărora li se administrează streptokinază și aspirină pentru infarct miocardic acut (HERO). Circulation 1997;96:2155-2161.
170. Lindon RM, Theroux P, Bonana R și colab.: Un studiu pilot de permeabilitate angiografică timpurie folosind un inhibitor direct de trombină ca terapie adjuvantă la streptokinaza în infarctul miocardic acut. Circulation 1994;89:1567-1572.



171. Theroux P, Perez-Villa F, Waters D și colab.: O comparație randomizată dublu-orb a două doze de hirulog sau heparină ca terapie adjuvantă la streptokinaza pentru a promova permeabilitatea precoce a arterei legate de infarct în infarctul miocardic acut. Circulation 1994;91:2132-2139.
172. H alb pentru Hirulog și Reperfuzie sau ocluzie timpurie (HERO)-2 Investigatorii : anticoagularea specifică trombinei cu bivalirudină versus heparină la pacienții cărora li s-a administrat terapie fibrinolitică pentru infarctul miocardic acut: Studiul HERO-2 a fost efectuat cu doze. Lancet 2001;358:1855-1863.
173. Sharma GVRK, Lapsley DE, Vita JA și colab.: Utilitatea și tolerabilitatea hirulogului, un inhibitor direct de trombină în angina pectorală instabilă. Am J Cardiol 1993;72: 1357-1360.
174. Lindon RM, Theroux P, Juneau M, et al: Experiența inițială cu o antitrombină directă, hirulog, în angina instabilă: efecte anticoagulante, antitrombotice și clinice. Circulation 1993;88(part 1):1495-1501.
175. Fuchs J, Cannon CP și investigatorii TIMI 7: Hirulog în tratamentul anginei instabile: Rezultatele studiului privind inhibarea trombinei în ischemia miocardică (TIMI) 7. Circulation 1995;92:727-733.
176. Antman EM, McCabe CH, Braunwald E: Bivalirudin ca înlocuitor pentru heparina nefracționată în infarctul miocardic fără supradenivelare ST: Observații din studiul TIMI 8. Am Heart J 2002;143:229-234.
177. Bittl JA, Strony J, Brinker J, et al: pentru Hirulog Angioplasty Study Investigators. Tratamentul cu bivalirudină (hirulog) în comparație cu heparină în timpul angioplastiei coronariene pentru angina instabilă sau post-infarct. N Engl J Med 1995;333:764-769.
178. Bittl JA, Președinte BR, Feit F și colab.: Bivalirudin versus heparin în timpul angioplastiei coronariene pentru angina instabilă sau post-infarct: Raport final reanaliza studiului Bivalirudin Angioplasty Study. Am Heart J 2001;142:952-959.
179. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA și colab.: Rezultatele clinice ale bivalirudinei pentru boala cardiacă ischemică. Tiraj 1999;100:2049-2053.
180. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA și colab: Bivalirudin și blocarea provizorie a glicoproteinei IIb/IIIa în comparație cu heparina și blocarea planificată a glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenției coronariene percutanate: studiu randomizat REPLACE-2. JAMA 2003;289:853-863.
181. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA și colab. pentru anchetatorii studiului ACUITY: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2006;355:2203-2216.
182. Stone G: HORIZONS IMA: O comparație prospectivă, randomizată a bivalirudinei vs heparină plus inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa în timpul angioplastiei coronariene primare în infarctul miocardic acut: rezultate de 30 de zile. A 19-a Întâlnire de Terapeutică Cardiovasculară Transcateter (Sesiune de Probă Târzie). 2007; Washington DC.
183. Fitzgerald D, Murphy N: Argatroban: Un inhibitor sintetic de trombină cu masă moleculară relativ scăzută. Coronary Artery Dis 1996;7:455-458.
184. Vermeer F, Vahanian A, Fels PW și colab. pentru Grupul de studiu ARGAMI: Argatroban și alteplază la pacienții cu infarct miocardic acut: Studiul ARGAMI. J Thromb Thrombolysis 2000;10:233-240.
185. Kaplinsky E: antitrombină-argatroban direct în infarctul miocardic acut (ARGAMI-2). În studiile clinice de ultimă oră editate de Alderman A. J Am Coll Cardiol 1998;32:1-7.
186. Eriksson UG, Johansson L, Frison L și colab.: Dozare orală unică și repetată de H376/95, un promedicament al inhibitorului direct de trombină melagatran, la subiecții tineri de sex masculin sănătoși. Blood 1999;94:26a (rezumat #101).
187. Gustafsson D, Nystrom JE, Carlsson S și colab.: Proprietăți farmacodinamice ale H376/95, un promedicament al inhibitorului direct de trombină melagatran, destinat utilizării orale. Blood 1999;94:26a (rezumat #102).
188. Testa L, Andreotti F, Biondi Zoccai GG, et al: Ximelagatran/melagatran against conventional - anticoagulation: A meta-analysis based on 22,639 patients. Int J Cardiol 2007;122:117-124.
189. Lee WM, Larey D, Olsson R și colab: Constatări hepatice în studiile clinice pe termen lung ale ximelagatran. Drug Safety 2005;28:351-370.
190. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E și colab.: Metabolismul și dispoziția inhibitorului direct de trombină oral, dabigatran, la om. Drug Metab Dispos 2008;36:386-399.
191. Eriksson BI, Dahl OD, Buller HR și colab.: Un nou inhibitor direct de trombină, dabigatran etexilat, în comparație cu enoxaparina pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice în urma unei proteze totale de șold sau genunchi: studiul randomizat BISTRO II. J Thromb Haemost 2005;3:103-111.
192. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N și colab.: Oral anticoagulant, dabigatran etexilat, versus enoxaparin for the prevent of venous thromboembolism after total gene replacement chirurgie: The RE-MODEL trial. J Thromb Haemost 2007;5:2178-2185.
193. Eriksson BI, Dahl OD, Rosencher N și colab.: Dabigatran etexilat versus enoxaparină pentru prevenirea tromboembolismului venos după protecția totală a șoldului: un studiu randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate. Lancet 2007;370:949-956.
194. Caprini JA, Hwang E, Hantel S, și colab.: Inhibitorul oral direct de trombină, dabigatran etexilat, este eficient și sigur pentru prevenirea tromboembolismului venos major după o intervenție chirurgicală ortopedică majoră. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl 2):OW-050.
195. Ezekowitz M, Reilly PA, Nehmiz G și colab: Dabigatran cu sau fără aspirină în comparație cu warfarină în monoterapie la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (Studiul PETRO). Am J Cardiol 2007;100:1419-1426.
196. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S și colab: Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
197. Girard TJ, MacPhail LA, Likert KM și colab.: Inhibarea activității de coagulare a factorului VIIa-tissue factor de către o proteină hibridă. Science 1990;248:1421-1424.
198. Broze GJ, Jr: Tissue factor inhibitor pathway. Thromb Haemost 1995;74:90-93.
199. Oltrona L, Speidel CM, Recchia D și colab.: Inhibarea coagulării mediate de factor tisular atenuează în mod semnificativ stenoza după leziunea arterială indusă de balon la porci mini. Circulation 1997;96:646-652.
200. Creasey AA, Chang AC, Feigen L și colab: Inhibitorul căii factorului tisular reduce mortalitatea cauzată de șoc septic Escherichia coli. J Clin Invest 1993;91:2850-2856.
201. Elsayed YA, Nakagawa K, Kamikubo YI și colab.: Efectele inhibitorului căii factorului tisular uman recombinant asupra formării trombilor și distribuției sale in vivo într-un model DIC de șobolan. Am J Clin Pathol 1996;106:574-583.
202. Bajaj MS, Bajaj SP: Tissue factor pathway inhibitor: Potentiale aplicații terapeutice. Tromb Haemost. 1997;78:471-477.
203. Creasey AA, Reihart K: Activitatea inhibitorului căii factorului tisular în sepsis sever. Crit Care Med 2001;29 (Suppl 7):S126-S129.
204. Abraham E, Reinhart K, Opal S și colab.: Eficacitatea și siguranța tifacoginului (inhibitor al căii factorului tisular recombinant) în sepsis sever: un studiu controlat randomizat. JAMA 2003;290:238-247.
205. Stassens P, Bergum PW, Gansemans Y și colab.: Repertoriul anticoagulant al viermilor anchilostoma Ancylostoma caninim. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:2149-2154.
206. Lee A, Agnelli G, Buller H, și colab.: Studiu doză-răspuns al factorului VIIa recombinant/inhibitorul factorului tisular recombinant nematod anticoagulant proteina c2 în prevenirea tromboembolismului venos postoperator la pacienții supuși unei protecții totale de genunchi . Tiraj 2001;104:74-78.
207. Giugliano RP, Wiviott SD, Stone PH pentru investigatorii ANTHEM-TIMI 32: Proteina anticoagulantă nematodă recombinată c2 la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 2007;49:2398-2407.
208. Moons AH, Peters RJ, Bijsterveld NR și colab.: Proteina anticoagulantă nematodă recombinantă c2, un inhibitor al complexului factor tisular/factorul VIIa, la pacienții supuși angioplastiei coronariene elective. J Am Coll Cardiol 2003;41:2147-2153.
209. Banner DW, D'Arcy A, Chene C și colab.: Structura cristalină a complexului factorului VIIa de coagulare a sângelui cu factor tisular solubil. Nature 1996;380:41-46.
210. Harker LA, Hanson SR, Kelly AB: Strategii antitrombotice care vizează activitățile trombinei , receptorii de trombine și generarea de trombine. Tromb Haemost 1997; 78:736-741.
211. Arnljots B, Ezban M, Hedner U: Prevenirea trombozei arteriale experimentale prin administrarea topică a factorului VIIa inactivat la situs activ. J Vasc Surg 1997; 25:341-346.
212. Golino P, Ragni M, Cirillo P și colab.: Efecte antitrombotice ale factorului VIIa uman recombinant, blocat de situs activ într-un model de iepure de tromboză recurentă și arterială. Circ Res 1998;82:39-46.
213. Jang Y, Guzman LA, Lincoff AM și colab.: Influența blocadei la niveluri specifice ale cascadei de coagulare asupra restenozei într-un model de leziune a arterei femurale aterosclerotice de iepure. Circulation 1995;92:3041-3050.
214. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, și colab: Blood-borne tissue factor: Another view of thrombosis. Proc Natl Acad Scie USA 1999;96:2311-2315.
215. Lincoff AM: Prima investigație clinică a unui inhibitor al factorului tisular administrat în timpul revascularizării coronariene percutanate: un studiu randomizat, dublu-orb, cu creșterea dozei, care evaluează siguranța și eficacitatea FFR-FVIIa în angioplastia coronariană transluminală percutanată (ASIS). J Am Coll Cardiol 2000;36:312 (rezumat).
216. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, et al: Factorii IXa și Xa joacă roluri distincte în inițierea coagulării dependentă de țesut. Blood 1995;86:1794-1801.
217. Rusconi CP, Scardino E, Layzer J și colab.: aptamerii ARN ca antagoniști reversibili ai factorului de coagulare IXa. Nature 2002;419:90-104.
218. Dyke CK, Steinhubl SR, Kleiman SN și colab.: Prima experiență umană a unui anticoagulant controlat de antidot folosind tehnologia aptamerului ARN: o evaluare farmacodinamică de fază 1a a unei perechi de antidoturi de medicamente pentru reglarea controlată a activității factorului IXa. Tiraj 2006;114:2490-2497.
219. .Nimjee SM, Keys JR, Pitoc GA, et al: Un nou anticoagulant controlat de antidot reduce generarea de trombină și inflamația și îmbunătățește funcția cardiacă în operația de bypass cardiopulmonar. Mol Ther 2006;14:408-415.
220. Rothlein R, Shen JM, Naser N, et al: TTP889, un nou inhibitor parțial activ oral al factorului IXa inhibă coagularea în două modele de șunt a/v fără a prelungi timpii de sângerare. Blood 2005;106:188 (rezumat).
221. Eriksson BI, Dahl OE, Lassen MR și colab. pentru grupul de studiu FIXIT: Inhibarea parțială a factorului IXa cu TTP889 pentru prevenirea tromboembolismului venos: un studiu explorator. J Thromb Haemost 2008;6:457-463.
222. Eisengberg PR, Siegel JE, Abendschein DR și colab.: Importanța factorului Xa în determinarea activității procoagulante a cheagurilor de sânge integral. J Clin Invest 1993;91: 1877-1883.
223. Vlasuk GP: Caracterizarea structurală și funcțională a peptidei anticoagulante de căpușe (TAP): un inhibitor puternic și selectiv al factorului Xa de coagulare a sângelui. Thromb Haemost 1993;70:212-216.
224. Tuszyuski G, Gasic TB, Gasic GJ: Izolarea și caracterizarea antistazinei. J Biol Chem 1987;262:9718-9723.
225. Dunwiddie C, Thornberry NA, Bull HG și colab.: Antistasin: un inhibitor al factorului Xa derivat din lipitori: Analiza cinetică a inhibării enzimatice și identificarea situsului reactiv. J Biol Chem 1989;264;16694-16699.
226. Beimond BJ, Friederich PW, Levi M și colab.: Comparația efectelor antitrombotice susținute ale inhibitorilor trombinei și factorului Xa în tromboza experimentală. Circulation 1996;93:153-160.
227. Orvim U, Barstad RM, Vlasuk GP și colab: Efectul inhibării selective a factorului Xa asupra formării trombului arterial declanșat de factorul tisular/factorul VIIa sau de colagen într-un model ex vivo de trombogeneză umană dependentă de forfecare. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:2188-2194.
228. Ragosta M, Gimple LW, Gertz SD și colab.: Inhibarea specifică a factorului Xa reduce restenoza după angioplastia cu balon a arterelor femurale aterosclerotice la iepuri. Circulation 1994;89:1262-1271.
229. Herbert JM, Bernat A, Dol F și colab: DX-9065a, un nou inhibitor sintetic, selectiv și activ oral al factorului Xa: studii in vitro și in vivo. J Pharmacol Exper Ther 1996;276:1030-1038.
230. Murayama N, Tanaka M, Kunitada S și colab.: Tolerabilitatea, farmacocinetica și farmacodinamia DX-9065a, un nou anticoagulant sintetic puternic și inhibitor specific al factorului Xa, la voluntari de sex masculin sănătoși. Clin Parmacol Ther 199;66:258-264.
231. Alexander JH, Yang H, Becker RC și colab: Prima experiență cu inhibarea directă, selectivă a factorului Xa la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: Rezultatele studiului XaNADU-ACS. J Thromb Haemost 2005;3:436-438.
232. Alexander JH, Cyke CK, Yang H și colab.: Experiența inițială cu inhibarea factorului Xa în intervenția coronariană percutanată: pilotul XaNADU-PCI. J Thromb Haemost 2004;2:234-241.



233. Paccaly A, Ozooux ML, Chu V și colab.: Markeri farmacodinamici în evaluarea clinică timpurie a otamixabanului, un inhibitor direct al factorului Xa. Tromb Haemost 2005; 94:1156-1163.
234. Hinder M, Frick A, Jordaan P, et al: Inhibarea directă și rapidă a factorului Xa de către ota mixaban: O investigație farmacocinetică și farmacodinamică la pacienții cu boală coronariană. Clin Pharmacol Ther. 2006;80:691-702.
235. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH și colab., în numele anchetatorilor studiului SEPIA-PCI: studiu randomizat, dublu-orb, cu doze de otamixaban, un nou inhibitor parenteral direct al factorului Xa, intervenție coronariană percutanată. Procesul SEPIA-PCT. Tiraj 2007;115:2642-2651.
235a. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P și colab.: Otamixaban pentru tratamentul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST (SEPIA-ACS1 TIMI 42): un studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, controlat activ. Lancet 2009;11:787-795.
236. Kan H, Bing H, Grace JI și colab.: Farmacocinetica și metabolismul preclinic al apixabanului, un inhibitor puternic și selectiv al factorului Xa. Blood 2006;108:273a, (rezumat 910).
237. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, și colab.: Eficacitatea siguranței apixabanului, un inhibitor oral direct al factorului Xa, ca tromboprofilaxie la pacienții care urmează o înlocuire totală a genunchiului. J Thromb Haemost 2007;5:2368-2375.
238. Feng Y, Li LY, Shenker A, Pfiser M, Yu Z: Modelarea și simularea rezultatului clinic al expunerii pentru a facilita selecția dozei de apixaban la subiecții supuși unei intervenții chirurgicale elective de înlocuire totală a genunchiului. J Thromb Haemost 2007;5(Suppl 2):PM-663.
239. Buller HR pentru anchetatorii Botticelli. Studiu clinic de ultimă oră: un studiu de determinare a dozei de apixaban, inhibitor oral direct al factorului Xa, în tratamentul pacienților cu tromboză venoasă profundă simptomatică acută. J Thromb Haemsot 2007;5(Suppl 2): OS-003.
240. Kubitza D, Becka M, Wensing G și colab.: Siguranța și farmacodinamia BAY 59-7959 - un inhibitor oral direct al factorului Xa - după doze multiple la subiecți de sex masculin sănătoși. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:873-880.
241. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al: Studiu de creștere a dozei de rivaroxaban (BAY 59-7939) - un inhibitor oral direct al factorului Xa - pentru prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții supuși unei proteze totale de șold. Tromb Res 2007; 120:685-693.
242. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al: Inhibarea orală directă a factorului Xa cu BAY 59-7939 pentru prevenirea tromboembolismului venos după protecția totală a șoldului. J Thromb Haemost 2006;4:121-128.
243. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA și colab.: Bay 59-7939: un inhibitor oral direct al factorului Xa pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienții după înlocuirea totală a genunchiului . Un studiu de fază II privind dozele. J Thromb Haemost 2005;3:2479-2486.
244. Fisher W, Eriksson B, Bauer KA, și colab.: Rivaroxaban pentru tromboprofilaxie după chirurgia ortopedică: Analiza grupată a două studii. Thromb Haemost 2007;97: 931-937.
245. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE și colab.: Un inhibitor direct al factorului Xa, oral, o dată pe zi, rivaroxaban (BAY 59-7939) pentru tromboprofilaxie după protecția totală a șoldului. Circulație - 2006;114:2374-2381.
246. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al: Rivaroxaban oral în comparație cu enoxaparina subcutanată pentru tromboprofilaxia extinsă după artroplastia totală de șold: Trial RECORD 1. Blood 2007;110:9a (rezumat #6).
247. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE și colab.: Tromboprofilaxia extinsă cu rivaroxaban în comparație cu enoxaparina după artroplastia totală de șold: Trialul RECORD 2. Blood 2007;110:97a (rezumat #307).
248. Lassen MR, Turpie AGG, Rosencher N și colab.: Rivaroxaban - un inhibitor oral direct al factorului Xa - pentru tromboprofilaxia după artroplastia totală a genunchiului: studiul RECORD 3. Blood 2007:110:97a (rezumat #308).
249. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber S, și colab.: Tratamentul trombozei venoase profunde acute, simptomatice, proximale cu inhibitorul oral direct al factorului Xa rivaroxaban (BAY 59-7939) - ODIXa-DVT (inhibitorul oral direct al factorului Xa BAY 59-7939 cu simptomatologie cronică acute). Tiraj 2007;116: 180-187.
250. Buller HR, în numele grupului de studiu EINSTEIN-DVT: tratament o dată pe zi cu un inhibitor oral direct al factorului Xa - rivaroxaban (BAY 59-7939) - la pacienții cu tromboză venoasă profundă acută, simptomatică. Studiul de determinare a dozei EINSTEIN-DVT. Eur Heart J 2006;27(suppl):761 (rezumat P4568).
251. Haertlein B, Parry TJ, Chen C și colab.: Rivaroxaban - un inhibitor oral direct al factorului Xa - previne ocluzia trombotică arterială în arterele carotide de șobolan lezate electric. Blood 2007;110:69b (rezumat #4003).
252. Agnelli G, Haas SK, Ginsberg JS și colab.: Un studiu de fază II al inhibitorului oral al factorului Xa LY517717 pentru prevenirea tromboembolismului venos după protecția șoldului sau a genunchiului. J Thromb Haemost 2007;5:746-753.
253. Eriksson BI, Turpie AG, Lassen MR, și colab.: YM 150, un inhibitor oral direct al factorului Xa, ca profilaxie pentru tromboembolismul venos la pacienții cu operație electivă de înlocuire a șoldului. Un studiu de escaladare a dozei. Blood 2005;106:530a (rezumat #1865).
254. Turpie AG, Gent M, Bauer K și colab.: Evaluarea inhibitorului factorului Xa (Fxa), PRT054021 împotriva enoxaparinei într-un studiu randomizat pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase după înlocuirea totală a genunchiului (EXPERT). J Thromb Haemost 2007;5 (rezumat PT-652).
255. Hebert JM, Herault JP, Bernat A și colab.: Proprietăți biochimice și farmacologice ale SANORG 34006, o pentazaharidă puternică și cu acțiune lungă. Blood 1998;91: 4197-4205.
256. Investigatorii Persist: Un nou inhibitor al factorului Xa sintetic cu acțiune lungă (SanOrg34006) pentru a înlocui warfarina pentru prevenirea secundară în tromboza venoasă profundă. O evaluare de faza a II-a. J Thromb Haemost 2004;2:47-53.
257. Anchetatorii Van Gogh: Idraparinux versus terapia standard pentru boala tromboembolica venoasa. N Engl J Med 2007;359:1094-1104.
258. Anchetatorii Van Gogh: Profilaxia extinsă a tromboembolismului venos cu idraparinux. N Engl J Med 2007;357:1105-1112.
259. Investigatorii Amadeus: Comparația idraparinux cu antagoniștii vitaminei K pentru prevenirea tromboembolismului la pacienții cu fibrilație atrială: un studiu randomizat, deschis, de non-inferioritate. The Lancet 2008;371:315-321.
260. Hebert JM, Herault JP, Bernat A, et al: SR123781A, A synthetic heparin mimetic. Thromb Haemost 2001;85:852-860.
261. Becker DL, Fredenburgh JC, Stafford AR și colab.: Exozitele 1 și 2 sunt esențiale pentru protecția trombinei legate de fibrină de inhibarea catalizată de heparină de către recipientul antitrom și cofactorul II de heparină. J Biol Chem 1999;274;6226-6233.
262. Herault JP, Cappelle M, Bernat A și colab.: Efectul SANORG 123781A, o hexadecasaharidă sintetică, asupra trombinei legate de cheag și a factorului Xa in vitro și in vivo. J Thromb Haemost 2003;1:1959-1965.
263. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF și colab.: Eficacitatea și siguranța proteinei C activate recombinante pentru sepsis sever. N Engl J Med 2001;344:699-709.
264. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al: Drotrecogin alfa (activat) pentru adulții cu sepsis sever și un risc scăzut de deces. N Engl J Med 2005;353:1332-1341.
265. Nadel S, Goldstein B, Williams MD și colab. pentru grupul de studiu RESOLVE: Drotrecogin alfa (activat) la copiii cu sepsis sever: un studiu multicentric de fază III randomizat controlat. Lancet 2007;369:836-843.
266. Parkinson JF, Grinnell BW, Moore RE și colab.: Expresia stabilă a unei mutații cu deleție secretabilă a trombomodulinei umane recombinate în celulele de mamifere. J Biol Chem 1990;265:12602-12610.
267. Gomi L, Zushi M, Honda G și colab.: Efectul antitrombotic al trombomodulinei umane recombinate asupra tromboembolismului indus de trombină la șoareci. Sânge 1990; 75:1369-1399.
268. Aoki Y, Ohhishi R, Takei R, și colab.: Efectele trombomodulinei umane solubile recombinate (rhs-TM) pe un model de șobolan de coagulare intravasculară diseminată cu niveluri scăzute de antitrombină III plasmatică. Thromb Haemost 1994;71:452-455.
269. Kearon C, Comp P, Douketis JD și colab.: Studiu doză-răspuns al trombomodulinei umane solubile recombinate (ART-123) în prevenirea tromboembolismului venos după protecția totală a șoldului. J Thromb Haemost 2005;3:962-968.
270. Saito H, Maruyama I, Shimazak S și colab.: Eficacitatea și siguranța trombomodulinei umane solubile recombinate (ART-123) în coagularea intravasculară diseminată: rezultatele unui studiu clinic dublu-orb randomizat de fază III. J Thromb Haemost 2007;5:31-34.
271. Ansell J, Hirsh J, Poller L: Farmacologia și managementul antagoniștilor vitaminei K: a șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126:204S-234S.
272. Grupul de cercetare Sixty-Plus Reinfarction Study: un studiu dublu-orb pentru a evalua terapia anticoagulantă pe termen lung la pacienții vârstnici după infarct miocardic. Lancet 1980;ii:989-994.
273. Smith P, Arnesen H, Holme I: Efectul warfarinei asupra mortalității și reinfarctului după infarctul miocardic. New Engl J Med 1998;323:147-152.
274. Anticoagulantele în prevenirea secundară a evenimentelor în tromboza coronariană (ASPECT) Grupul de cercetare: Efectul tratamentului anticoagulant oral pe termen lung asupra mortalității și morbidității cardiovasculare după infarctul miocardic. Lancet 1994; 343:499-503.
275. Breddin K, Loew D, Ledner K și colab.: Prevenirea secundară a infarctului miocardic: o comparație a acidului acetilsalicilic, placebo și fenprocumon. Haemostasis 1980;9:325-344.
276. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW și colab.: Aspirina și cumadinul după sindroamele coronariene acute (ASPECT-2) studiu: un studiu controlat randomizat. Lancet 2002; 360:109-113.
277. Anand S: Anticoagulante orale la pacienții cu boală coronariană: o strategie ieftină și eficientă. Thromb Res 2003;109:149-161.
278. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al: Terapia antitrombotică pentru boala coronariană: a șaptea Conferință de consens ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126:513S-548S.
279. Ebert RV: Terapie anticoagulantă pe termen lung după infarctul miocardic. JAMA 1969;207:2263-2267.
280. Grupul de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală: O evaluare a administrării anticoagulante pe termen lung după infarctul miocardic. BMJ 1964;2:837-843.
281. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarină, aspirină sau ambele după infarct miocardic. N Engl J Med 2002;347:969-974.
282. Studiul de reinfarct cu aspirina Coumadin (CARS) Investigatorii: Studiu randomizat dublu-orb cu doză fixă de warfarină cu aspirină după infarct miocardic. Lancet 1997;389-396.
283. Fiore LD, Ezekowitz M, Brophy MT și colab. pentru grupul de studiu CHAMP: Departamentul de Studii Cooperative pentru Afaceri Veteranilor Programul: Studiu clinic care compară warfarină și aspirina combinate cu aspirina în monoterapie la supraviețuitorii infarctului miocardic acut. Rezultatele primare ale studiului CHAMP. Circulation 2002;105:557-563.
284. Anand SS, Yusuf S, Pogue J și colab.: Terapia anticoagulantă orală pe termen lung la pacienții cu angină instabilă sau suspectate de infarct miocardic fără undă Q: rezultatele studiului pilot al Organizației de Evaluare a Strategiilor pentru Sindromul Ischemic (OASIS). Circulation 1998;98:1064-1070.
285. Cadrul de cercetare de practică generală al Consiliului de Cercetare Medicală: studiu de prevenire a trombozei: studiu randomizat de anticoagulare orală de intensitate scăzută cu warfarină și aspirină în doză mică în prevenirea primară a bolii cardiace ischemice la bărbații cu risc crescut. Lancet 1998;351:233-241.
286. Investigatorii studiului de evaluare vasculară antiplachetă cu warfarină: anticoagulant oral și terapie antiplachetă și boala arterială periferică. N Engl J Med 2007; 357:217-227.
287. Yin T, Miyata T: doza de warfarină și farmacogenomica CYP2C9 și VKORC1 - raționament și perspective. Thromb Res 2007;120:1-10.
288. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, et al: Proteina C și dezvoltarea necrozei pielii în timpul terapiei anticoagulante (scrisoare). Tromb Haemostas 1983;49:251.
289. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS: Utilizarea agenților antitrombotici în timpul sarcinii . A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept 2004;126:627S-644S.
290. Wells PS, Holbrook AM, Crowther M, et al: Interacțiunile warfarinei cu medicamente și alimente. Ann Intern Med 1994;121:676-683.

CAPITOLUL 23

Beta Blockers, Calcium Channel Blockers, Ranolazine, Nitrates, and Nitric Oxide Donors: Use in Acute Coronary Syndromes

Patrick Commerford and Lionel H. Opie

Accentul actual al managementului sindroamelor coronariene acute (SCA) este pe agenții antitrombotici și antiplachetari și pe selecția și sincronizarea procedurilor de revascularizare. Cu câteva excepții notabile, utilizarea beta-blocantelor și a blocanților canalelor de calciu (CCB) și a altor agenți pentru a atenua ischemia prin alte mecanisme a fost puțin studiată de la pregătirea acestui capitol în ediția anterioară a acestei cărți. Multe recomandări se bazează pe studii mici care au fost efectuate înainte de utilizarea pe scară largă a revascularizării precoce, fie percutanată, fie prin tromboliză , precum și înainte de disponibilitatea unor anticoagulante mai noi și agenți antiplachetari orali și intravenosi care au revoluționat gestionarea acestor afecțiuni. De asemenea, este important să recunoaștem că, în momentul în care au fost efectuate multe dintre studiile anterioare, strategiile terapeutice care s- au dovedit ulterior a fi dăunătoare și, prin urmare, abandonate erau în uz și ar fi putut să fi confundat interpretarea rezultatelor. De exemplu, în ISIS-1, mai mulți pacienți din brațul de control au fost prescriși CCB, [1] o practică acum descurajată. Schimbarea care a avut loc în definiția ACS face, de asemenea, dificilă interpretarea informațiilor și problematică extrapolarea din studii mai vechi.

Anterior, sindroamele clinice de angină instabilă și infarctul miocardic au fost văzute ca entități distincte și adesea studiate ca atare. Acum se recunoaște că, în special în primele ore, când - trebuie luate decizii terapeutice importante, diferențele pot să nu fie clare. Mai degrabă fac parte dintr-un continuum și categoria diagnostică a oricărui pacient individual se poate modifica în timp, disponibilitatea testelor de laborator repetate sau evoluția modificărilor electrocardiografice. Integrarea cunoștințelor și experienței anterioare cu beta-blocante, CCB și alte terapii farmacologice în managementul modern al sindroamelor coronariene acute nu este adesea simplă.

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Beta-blocantele acționează în primul rând prin reducerea necesarului miocardic de oxigen, cu efecte cronotrope și inotrope negative care reduc frecvența cardiacă, volumul vascular cerebral și tensiunea arterială. Un efect metabolic mai puțin cunoscut de reducere a nivelului de acizi grași liberi din sânge îmbunătățește metabolismul miocardului ischemic . Beta-blocantele au, de asemenea, efecte antiaritmice, așa cum au demonstrat studiile experimentale care arată o creștere a pragului de fibrilație ventriculară și studiile clinice care arată o reducere relativă a riscului de moarte subită cardiacă. [2] Diastola prelungită ca urmare a bradicardiei crește fluxul sanguin diastolic coronarian și, prin urmare, perfuzia miocardică. Remodelarea adversă poate fi inversată și funcția hemodinamică a ventriculului stâng poate fi îmbunătățită prin administrarea de beta-blocante în combinație cu alți agenți după infarctul miocardic. [3,4]

Blocanții canalelor de calciu (CCB) sunt toți vasodilatatori puternici. Postsarcina redusă reduce cererea miocardică de oxigen, iar vasodilatația coronariană poate crește oferta . Non-dihidropiridinele, verapamilul și diltiazem, au efecte inotrope negative și provoacă reduceri modeste ale frecvenței cardiace.

Nitrații acționează prin formarea de oxid nitric în celulele musculare netede pentru a stimula producerea vasodilatatorului ciclic guano sinus monofosfat (cGMP) prin guanilat ciclază. [5] Ei își exercită efectul anti-ischemic prin mai multe mecanisme diferite . Acestea sunt venodilatatoare puternice și acumularea venoasă periferică, întoarcerea venoasă redusă și reducerea volumului ventricular cu reducerea ulterioară a stresului peretelui ventricular reduce cererea miocardică de oxigen. Reducerea presiunii sistolice aortice

 oferă un beneficiu similar. Reducerea presiunii end-diastolice ventriculare stângi îmbunătățește gradientul de perfuzie trans-miocardică și perfuzia coronariană subendocardică îmbunătățind aportul miocardic de oxigen. Aceste efecte periferice pot fi mai importante decât efectele directe ale dilatării arterelor coronare mari și arteriolelor, ameliorarea oricărui spasm coronarian epicardic sau stenoze dinamice și dilatarea colateralelor, care pot avea un efect direct asupra îmbunătățirii aportului miocardic de oxigen.

Ranolazina , spre deosebire de alți agenți discutați în acest capitol, E atenuează ischemia miocardică fără efecte semnificative clinic asupra ritmului cardiac sau tensiunii arteriale. [6] Se consideră că are două moduri de acțiune. În primul rând, s-a subliniat că acționează ca un inhibitor parțial al oxidării acizilor grași, similar cu 23 trimetazidinei. În al doilea rând, după cum s-a subliniat mai recent, inhibă faza târzie a curentului de sodiu cardiac în interior (I_{Na}) în timpul repolarizării. Acest curent este mai activ în perioadele de ischemie miocardică, crescând concentrațiile intracelulare de sodiu și, prin urmare, de calciu. Creșterea calciului intracelular poate afecta funcția diastolică și precipita aritmiile ventriculare.

Proprietățile blocantelor beta

Blocanții beta sunt uneori împărțiți în generații arbitrare . Agenții de prima generație, cum ar fi propranololul, blochează neselectiv toți receptorii beta (beta $_1$ și beta $_2$) Agenții de a doua generație, cum ar fi atenolol, metoprolol, ace-butolol, bisoprolol și alții, au o selectivitate relativă atunci când sunt administrați în doze mici pentru beta $_1$ receptori (în mare parte cardiaci). Agenții de generația a treia au proprietăți vasodilatatoare, acționând prin următoarele trei mecanisme: (1) agenți cu adaos de blocare -adrenergică , ca în cazul labetalolului și carvedilolului; (2) donarea de oxid nitric ca în cazul nebivololului (vezi secțiunea despre donatorii de oxid nitric); și (3) un grup acum mai puțin utilizat cu activitate simpatomimetică intrinsecă adăugată, inclusiv -pindolol. Alte beta-blocante nevasodilatatoare tind să promoveze vasoconstricția vasculară și coronariană sistemică prin activitate adrenergică neopusă .

Există și alte diferențe marcante între beta-blocante în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice, cu timpi de înjumătățire foarte variat și solubilitate diferită în lipide și apă. Există puține dovezi convingătoare că oricare dintre aceste proprietăți conferă un avantaj terapeutic semnificativ. Logica clinică simplă ar favoriza utilizarea agenților cu acțiune scurtă în SCA impredictibil din punct de vedere hemodinamic, dar, paradoxal, o mare parte din dovezile disponibile de beneficiu sunt cu agenți cu acțiune mai lungă.

Proprietățile blocanților canalelor de calciu

CCB-urile sunt împărțite în mod convențional în următoarele: (1) dihidropiridine predominant vascular-active (DHP), dintre care nifedipina este un exemplu de prima generație și amlodipina și felodipina sunt denumite a doua generație; și (2) cei mai cardioactivi non-DHP, care sunt, de asemenea, numiți *agenți de încetinire a ritmului cardiac.* Ambele tipuri de CCB, dar în special DHP-urile, inhibă canalele vasculare de calciu de lungă durată pentru a diminua intrarea ionilor de calciu și pentru a provoca vasodilatație. O altă acțiune vasculară, bine studiată experimental, este producția crescută de oxid nitric de către endoteliul vascular, proces despre care se poate aștepta să fie protector prin proprietățile vasodilatatoare și antiplachetare ale oxidului nitric. Verapamilul și diltiazem au efecte modeste de scădere a frecvenței cardiace și efecte inotrope negative care, atunci când sunt cuplate cu vasodilatația periferică, reduc consumul de oxigen miocardic. Cu DHPs, în special cu nifedipină cu acțiune scurtă, vasodilatația periferică mai accentuată stimulează reflexele adrenergice și tahicardia, care ar putea explica efectele adverse ale capsulelor de nifedipină în SCA.

BETA-BLOCANTE ÎN PRACTICA CLINICĂ ÎN SINDROMELE CORONARIE ACUTE

Beta-blocante în sindroamele coronariene acute cu supradenivelarea ST

Dovezile generale privind beneficiile tratamentului cu beta-blocante în reducerea morbidității și mortalității sunt considerate a fi cele mai bune pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI). O revizuire sistematică cuprinzătoare și o analiză de meta regresie publicate în 1999 au identificat o reducere cu 29% a șanselor de deces în studiile pe termen lung, cu o reducere relativ modestă de 4% în studiile pe termen scurt. [7] Beneficiul de mortalitate se datorează în parte unei rate mai scăzute a morții subite cardiace. Rețeta de beta-blocante rămâne o recomandare principală în majoritatea ghidurilor pentru managementul pacienților după infarct miocardic. [8, 9] Baza de dovezi contemporane și considerentele practice implicate în implementarea terapiei cu beta-blocante după infarct au fost revizuite cuprinzător. [10] Multe dintre studiile cheie pe care se bazează recomandările au fost efectuate în epoca anterioară administrării de rutină a agenților antiplachetari, trombolizei și intervenției coronariene percutanate primare (ICP). Dovezile că beta-blocantele conferă beneficii după infarctul miocardic au fost considerate a fi atât de bune încât prescripția lor în termen de 7 zile de la externarea din spital a fost folosită ca un marker al calității îngrijirii. Această practică este acum atât de bine acceptată și implementarea atât de răspândită încât nu mai este utilă ca un astfel de marker. [11]

În ciuda constatărilor favorabile ale studiilor anterioare și a utilizării pe scară largă ulterioară, după debutul infarctului în stadiul convalescent, rămân următoarele întrebări cheie:

1. Care este rolul administrării intravenoase precoce de beta-blocante?
2. Pacienții supuși unei intervenții percutanate primare beneficiază de terapia beta-blocante?
3. Care este rolul beta-blocantelor în fața insuficienței cardiace precoce după infarctul miocardic (IM)?
4. Ar trebui să se aplice contraindicațiile tradiționale ale terapiei cu beta-blocante la pacienții după STEMI?
5. Dacă datele despre beta-blocarea orală timpurie sunt într-adevăr aplicabile practicii curente, care este agentul de alegere și în ce doză?

Administrarea timpurie a blocantelor beta. Tratamentul precoce al pacienților cu infarctul miocardic acut suspectat cu beta-blocare intravenoasă urmată de orală a fost studiat în multe studii în anii 1980 (Tabelul 23-1). În general, rezultatele acestor studii au fost interpretate ca indicând faptul că tratamentul este sigur și moderat eficient într-un grup de pacienți cu risc relativ scăzut, prevenind șase decese la o mie de pacienți tratați (ISIS-1). [1] A existat o incertitudine persistentă cu privire la adăugarea terapiei precoce cu beta-blocante, în special a terapiei intravenoase, la tratamentul standard; ionii de opinie diferă [12, 13] iar practica variază foarte mult. [14] Nu a existat un studiu amplu care să testeze efectele beta-blocadei orale timpurii comparativ cu placebo (vezi Tabelul 23-1).

Procesul COMMIT. Aceste considerații au determinat desfășurarea studiului COMMIT, care a randomizat 45.852 de pacienți în 24 de ore de la debutul simptomelor la metoprolol intravenos și administrat oral sau placebo. [15]

Majoritatea pacienților au avut STEMI sau bloc de ramură stângă și aproximativ jumătate au primit terapie trombolitică. Pacienților cu insuficiență cardiacă „moderată” li s-a permis să fie înrolați și s-a estimat că 20% sunt în clasa Killip II și 5% în clasa III la intrare. Utilizarea anterioară a beta-blocantelor nu a fost o excludere. Până la 15 mg de metoprolol au fost administrate intravenos în alicote de 5 mg la intervale de 2 până la 3 minute, cu condiția ca ritmul cardiac să fie peste 50 bătăi/min și tensiunea arterială sistolica mai mare de 90 mm Hg. După aceasta, s-au administrat 50 mg de metoprolol pe cale orală și s-au repetat la fiecare 6 ore în prima zi, urmat de 200 mg în formulă cu eliberare susținută zilnic după aceea.

TABLE 23-1 Trial Outcome Data on Use of Beta Blockade in Acute Coronary Syndromes

Trial (Date)	Entry Criteria	Drug and Dose	Outcome
Ryden (1983)[62]	1395 patients with suspected or later proven MI	Metoprolol 15 mg IV (3 *x* 5 mg), then 100 mg every 12 h for 3 months	Less ventricular fibrillation (P < .05)
Norris (1984)[63]	735 patients with suspected MI within 4 h of onset	Propranolol 7 mg IV over 5 min (weight adjusted); oral 40 mg 1,3, 7, 11, 15, 19, 23, 27 h (after start)	Less ventricular fibrillation (P = .006)
MIAMI (1985)[64]	5778 patients with definite or suspected acute MI	Metoprolol 15 mg IV (3 *x* 5 mg), then 100 mg every 12 h until day 16	No overall difference, but in high-risk group (retrospective) 29% fall in deaths
ISIS-1 (1986)[1]	16,027 patients within 12 h of onset of suspected MI	Atenolol 5-10 mg IV at once, then 100 mg/day orally for 7 days	Vascular mortality on first day reduced, P < .003; days 1-365, P < .01
HINT (1986)[35]	338 patients with unstable angina	Metoprolol, 100 mg twice a day	MI at 48 h; odds ratio 1.07 (95% CI 0.54-2.09)
Kirshenbaum (1988)[65]	16 patients with acute MI or unstable angina with wedge pressure 15-25 mm Hg	Esmolol up to 300 ^g/kg/min IV up to 48 h	Rate pressure product fell, wedge pressure the same, drug effect over by 30 min. In 4 of 16, drug stopped (oliguria, hypotension)
Roberts TIMI II-B (1991)[19]	1434 patients; beta blockade given early as IV then oral to 720, deferred for 6 days in 714 patients; all t-PA early	Early: Metoprolol 15 mg IV (3 x mg), then 100 mg in first 12 h, then 200 mg/day in split doses; Deferred: on day 6, start 50 mg then 100 mg, both twice daily	Mortality and ejection fraction at discharge unchanged; less early reinfarction and recurrent pain in early group; trend toward fewer intracranial bleeds
Van de Werf (1993)[66]	292 patients with acute MI <5 h duration (divided atenolol, placebo, alinidine)	Atenolol group: 5-10 mg IV then 25 to 50 mg twice daily	No clinical differences except 6% nonfatal pulmonary edema in atenolol vs. 0% in placebo group
COMMIT (2005)[15]	45,852 patients within 24 h of suspected MI; note metoprolol CV effects heterogeneous	Metoprolol up to 15 mg IV then 200 mg/day orally for mean of 15 days	Mortality equal (7.7%); per 1000 treated, 5 less reinfarction and 5 less ventricular fibrillation, versus 11 more cardiogenic shock

All doses oral except for IV (intravenous); *All except HINT are suspected or proved early-phase clinical acute myocardial infarction.

În acest sens, cel mai mare studiu de beta-blocare intravenoasă precoce în infarctul miocardic acut, niciunul dintre rezultatele co-primare ale (1) deces sau (2) un compus de deces, reinfarct sau stop cardiac, nu au fost reduse prin alocarea la metoprolol. Pentru fiecare mie de pacienți tratați timp de 15 zile în medie, metoprololul a fost asociat cu un deces mai puțin (7,7% față de 7,8%), cu cinci reinfarcte mai puține și cu cinci episoade de fibrilație ventriculară mai puține. Acest lucru a fost contrabalansat de șoc cardiogen crescut, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială persistentă și bradicardie (în total 88 de evenimente adverse grave). Șocul a apărut cel mai frecvent în primele 24 de ore de tratament și ratele șocului cardiogen au fost mai mari la cei peste 70 de ani, cu tensiunea arterială sistolica mai mică de 120 mm Hg, cu o frecvență cardiacă mai mare de 110 bătăi/min sau cu orice insuficiență cardiacă. Autorii au subliniat că nu a fost posibil să se identifice în mod fiabil vreo categorie specială de pacienți la care - efectele benefice ale terapiei precoce cu beta-blocante au depășit în mod clar efectele adverse, deși a existat o tendință spre beneficiu net la cei cu risc mai scăzut de a dezvolta șoc. Efectele au fost dependente de timp și, în contrast cu riscul precoce de șoc cardiogen, reducerile riscului de reinfarct și de fibrilație ventriculară au apărut mai treptat . Efectul net global al metoprololului asupra rezultatului combinat de eficacitate și siguranță sa schimbat de la a fi semnificativ advers în zilele 0 și 1 la a fi semnificativ benefic ulterior.

Rezultatele acestei investigații dublu-orb, controlate cu placebo foarte mari și analizei observaționale a GUSTO-I [13] au condus la sugestii că beta-blocantele intravenoase precoce ar trebui eliminate din recomandările standard și înlocuite cu introducerea unui beta-blocant numai după ce stabilitatea hemodinamică este asigurată [9, 16] Acest lucru se întâmplă în ciuda dovezilor experimentale contemporane care arată că beta-blocantele intravenoase reduce dimensiunea infarctului. [17]

Cu toate acestea, se poate susține că rezultatul COMMIT nu justifică toate concluziile care au fost trase și că unele aspecte ale procesului sunt susceptibile de critică. În COMMIT, doze mari de metoprolol, atât intravenos, cât și oral, au fost administrate tuturor pacienților, inclusiv unora cu insuficiență cardiacă și alții aflați deja în tratament cu un beta-blocant. Aceste caracteristici ale pacientului și politica de administrare în continuare a beta-blocantelor intravenoase, cu condiția ca tensiunea arterială sistolica să nu fie mai mică de 90 mm Hg și ritmul cardiac să fie peste 50 bătăi/min, ar fi putut duce la vătămări și, în consecință, incapacitatea de a demonstra beneficii. Practica clinică prudentă nu este de a administra beta-blocante pe cale intravenoasă la pacienții cu STEMI care au insuficiență cardiacă clinică, bradicardie extremă sau hipotensiune arterială și nici celor aflați deja în tratament cu beta-blocante. Ghid pentru ambele STEMI [9] și infarct miocardic fără supradenivelare ST (NSTEMI) [8, 18] sfătuiesc utilizarea acută a beta-blocantelor la pacienții cu răni sau un galop S3 și majoritatea clinicienilor ar evita administrarea intravenoasă de beta-blocante la pacienții cu edem pulmonar (Killip III). Cele mai recente linii directoare pentru managementul STEMI continuă să sublinieze importanța încercării de a introduce terapia beta-blocante cât mai devreme posibil. [9] Cu toate acestea, în singurul studiu care a comparat beta-blocarea intravenoasă precoce cu o întârziere medie de 3,3 ore după debut cu administrarea orală ulterioară la 6 zile, nu au existat diferențe substanțiale în ceea ce privește mortalitatea la 1 an, deși reinfarctul precoce și durerea toracică recurentă au fost reduse. [19] Prin urmare, ghidurile nu recomandă administrarea intravenoasă de rutină, subliniind în același timp marea importanță a screening-ului cu atenție a pacienților pentru contraindicațiile beta-blocadei înainte de introducerea acestuia, necesitatea monitorizării continue a pacienților pentru complicații și titrarea atentă și prudentă a dozelor. [8, 9, 18] Utilizarea beta-blocantelor cu acțiune ultrascurtă, cum ar fi esmololul, este atractivă [20] , dar nici nu a fost testată în studii de rezultate la scară largă și nu a realizat o implementare clinică pe scară largă.

256 Intervenția coronariană percutanată primară (ICP) și blocarea beta. Rezultatele excelente ale PCI primară au făcut din acesta tratamentul de elecție pentru pacienții cu SCA-STEMI atunci când pacienții sunt consultați devreme și personalul și facilitățile necesare sunt disponibile. Urgența necesară în obținerea timpilor scurtați „de la ușă la balon" poate însemna că terapiile potențial benefice care nu sunt direct legate de PCI sunt omise din greșeală. În plus, timpii scurtați de spitalizare și percepția atât a medicului, cât și a pacientului că afecțiunea a fost vindecată pot duce la omiterea unor terapii profilactice importante. Deși nu există dovezi bune din studiile prospective randomizate care să indice dacă terapia beta-blocante este sau nu benefică în stabilirea PCI primară pentru STEMI, analizele observaționale sugerează că aceasta este și ar trebui să fie administrată intravenos înainte de PCI și continuată pe cale orală după procedură. [21] Analiza retrospectivă a studiului CADILLAC privind PCI primară a arătat că mortalitatea 30 a fost redusă de la 2,8% la 1,5% prin administrarea pre-procedurală de beta-blocare intravenoasă și îmbunătățirea funcției ventriculare stângi între momentul inițial și 7 luni a fost mai mare după beta-blocarea intravenoasă. [22] Aceste beneficii au fost limitate la pacienții care nu au fost tratați cu beta-blocante înainte de infarctul . Beta-blocantele pre-procedurale pot proteja pacienții supuși ICP primară împotriva tahicardiei ventriculare și a fibrilației ventriculare în timpul procedurii. [23] Blocarea beta după PCI primară cu succes a redus mortalitatea la 6 luni de la 6,6% la 2,2% în studiile observaționale. [24] Cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienții cu fracție de ejecție scăzută sau cu boală multivasală. Aceste studii observaționale sugerează că apariția unei forme noi și eficiente de tratament pentru STEMI este un stimul pentru investigarea completă a combinației cu blocarea beta pentru a obține beneficii maxime pentru pacient la pacienții selectați corespunzător.

Blocada beta și disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă legate de STEMI. Efectele benefice ale beta-blocantelor după STEMI în studiile unei epoci anterioare (vezi Tabelul 23-1) au fost demonstrate cu mult înainte de introducerea standardelor actuale de reperfuzie și, de asemenea, înainte de beneficiul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-Is) în insuficiența cardiacă și disfuncția ventriculară stângă, iar beneficiile marcate ale terapiei cu beta-blocante au fost stabilite în insuficiența cardiacă cronică. Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică au fost aproape sigur excluși de medicii precauți care au evaluat beta-blocante după STEMI în studiile timpurii. Trei analize retrospective – SAVE, SOLVD și AIRE [25-27] – au arătat că pacienții tratați cu un beta-blocant au avut rate mai scăzute de evenimente decât cei care nu au fost astfel tratați și indică faptul că beta-blocantele pot și ar trebui să fie utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă tratată și disfuncție ventriculară stângă după STEMI. Rezultatele studiului CAPRICORN întăresc această opinie. [28] Această investigație a randomizat pacienții cu fracție de ejecție redusă (< 40%) în decurs de 21 de zile după infarct miocardic, care au fost tratați cu un ACE-I la carvedilol în doză crescândă sau placebo. Carvedilolul a redus mortalitatea de orice cauză și infarctul nefatal. Rata mortalității pentru toate cauzele a fost de 12% pentru carvedilol față de 15% pentru placebo, la o perioadă medie de urmărire de 1,3 ani. Aproximativ jumătate din toți participanții au avut reperfuzie cu trombolitice sau PCI primară. Efectele au fost observate devreme, iar grupul cu carvedilol a experimentat o reducere a mortalității în primele 30 de zile, care este perioada cu cel mai mare risc pentru infarct recurent, moarte subită și mortalitate de orice cauză. [29] Efectele în primele 30 de zile au fost similare ca direcție și amploare cu cele observate în perioada prelungită de urmărire.

Ghidurile recomandă introducerea timpurie și continuarea tratamentului cu beta-blocante pentru toți pacienții fără contraindicații după STEMI [9] Dar rămâne îngrijorarea că acestea sunt subutilizate, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă. [30, 31] Acest lucru poate reflecta îngrijorarea medicilor că acești agenți pot agrava insuficiența cardiacă. Rezultatele CAPRICORN ar trebui să înlăture aceste temeri și să încurajeze utilizarea pe scară mai largă a beta-blocantelor, în plus față de toate celelalte terapii adecvate pentru insuficiența cardiacă după IM. Beta-blocantele pot agrava insuficienta cardiaca si sunt in general considerate contraindicate la pacientii instabili hemodinamic. Agenții specifici, cum ar fi carvedilolul, atunci când sunt utilizați în mod corespunzător, cu creșterea atentă a dozei, în plus față de alt tratament adecvat, la pacienții stabili în faza de convalescență a IM, sunt siguri și conferă beneficii. Singurul efect secundar constatat în timpul creșterii titrarii carvedilolului începută în faza de convalescență a fost hipotensiunea arterială care necesită retragere la unii pacienți.

Contraindicațiile relative și potențialele efecte dăunătoare la unele grupuri de pacienți sunt adesea citate de medici ca motive pentru a nu prescrie beta-blocante după STEMI și pot fi responsabile pentru subutilizare și subdozare. Beneficiul supraviețuirii cu terapia beta-blocante a fost demonstrat în analizele registrului observațional al unui număr mare de pacienți după IM cu astfel de contraindicații relative precum boala pulmonară cronică, diabetul, boala vasculară periferică, precum și insuficiența cardiacă și disfuncția ventriculară stângă. [32]

În cazul în care consumul de cocaină este considerat un posibil precipitant al STEMI, terapia beta-blocante este în general considerată a fi contraindicată. [33]

Beta-blocante în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare

Spre deosebire de situația la pacienții cu STEMI, unde există o experiență considerabilă raportată cu beta-blocante și dovezi corecte de beneficiu în studiile dintr-o epocă anterioară, există o lipsă remarcabilă de informații bune din studiile randomizate privind utilizarea acestor agenți la pacienții cu angină instabilă și NSTEMI. În ciuda lipsei de dovezi publicate contemporane de beneficiu, beta-blocantele orale sunt recomandate a fi inițiate precoce, în absența contraindicațiilor din ghidurile actuale și administrarea intravenoasă este recomandată la pacienții cu dureri de repaus în curs, în special cu tahicardie sau hipertensiune arterială. [8, 18]

Datele observaționale sugerează că beta-blocarea acută, administrată în 24 de ore de la debut, dar nu în mod specific intravenos, este subutilizată în special la vârstnici și la cei cu insuficiență cardiacă. [34] Aceste recomandări se bazează pe opinia experților, experiența clinică [34] și studii vechi, mici și neconcludente, care ar fi puțin probabil să supraviețuiască controlului atent la care sunt supuse terapiile actuale. Studiul HINT, publicat în urmă cu două decenii, a fost cel mai mare studiu de evaluare a beta-blocantelor în NSTEMI. [35] În acel studiu, 338 de pacienți, care nu au fost tratați anterior cu un beta-blocant, au fost randomizați pentru a primi placebo, nifedipină sau metoprolol. Pacienții tratați cu metoprolol au prezentat mai puține evenimente ischemice, dar efectul nu a fost semnificativ statistic. Un studiu mai recent, dar mai mic, a evaluat carvedilolul în comparație cu placebo, în plus față de aspirină, nitrați și heparină. Carvedilolul a redus numărul și durata episoadelor ischemice și numărul de pacienți care au prezentat episoade ischemice pe parcursul a 48 de ore de monitorizare ambulatorie. [36] Relevanța clinică a acestui beneficiu este neclară. Totalitatea dovezilor de beneficiu pentru terapia beta-blocante în NSTEMI-ACS este departe de a fi convingătoare. O revizuire datată a studiilor randomizate dublu-orb la pacienții considerați ca având infarctul miocardic amenințător sau în evoluție sugerează că o astfel de terapie oferă o reducere cu aproximativ 13% a riscului de progresie la infarctul miocardic. [37]

Unele dovezi observaționale bune care sunt disponibile pentru a ghida practica în epoca actuală provin din analiza rezultatelor mai multor studii cu o varietate de agenți antiplachetari la pacienții cu SCA care au fost supuși intervenției percutanate. [38] După 1 lună, au existat mai multe decese (2%) la pacienții care nu au primit terapie cu beta-blocante decât la cei tratați cu beta-blocante (0,6%). Acest beneficiu de mortalitate a durat până la 6 luni, timp în care 3,7% dintre pacienții netratați

cu beta-blocante, comparativ cu 1,7% dintre cei tratați cu beta-blocante, au murit. Practica actuală, așa cum este evaluată în registre mari, indică faptul că beta-blocantele sunt utilizate la majoritatea pacienților în primele 24 de ore de la prezentarea cu simptome de NSTEMI. [39] O astfel de utilizare este corelată atât cu o mortalitate mai mică în spital, cât și cu o mortalitate mai mică la 6 luni. Eșecul instituirii beta-blocantei în primele 24 de ore a fost asociat cu rate mai scăzute ale terapiei ulterioare cu beta-blocante și cu utilizarea terapiilor bazate pe dovezi.

Analiza utilizării beta-blocantelor în practica obișnuită într-un registru foarte mare de 72.054 de pacienți cu NSTEMI la 509 spitale din SUA între 2001 și 2004 a arătat că utilizarea beta-blocantelor acute, implementată la peste 80% dintre astfel de pacienți, a fost asociată cu o mortalitate în spital mai mică (3,9 % *vs.* pacienți cu și fără semne de insuficiență cardiacă. [34] Autorii au concluzionat că majoritatea pacienților cu NSTEMI în practica obișnuită primesc terapie cu beta-blocante acută, dar unele subgrupuri rămân subtratate. Având în vedere rezultatele clinice îmbunătățite în aproape toate subgrupurile evaluate, utilizarea mai largă la astfel de pacienți pare justificată, deși lipsește dovezile prospective ale studiului. O utilizare frecventă similară a beta-blocantelor în practica internațională este reflectată într-o revizuire [timpurie40] și în registrul GRACE. [41]

Astfel, baza generală de dovezi pentru utilizarea beta-blocantelor la pacienții cu angină instabilă sau NSTEMI, spre deosebire de multe alte dovezi pe care se bazează decizii terapeutice importante în cardiologie, este practic inexistentă în afară de studiile din registru. Cu toate acestea, aproape toate liniile directoare recomandă utilizarea beta-blocantelor. Având în vedere beneficiul demonstrat al beta-blocadei pe termen lung după IM și ameliorarea simptomatică excelentă pe care o oferă la pacienții cu angină pectorală stabilă, este puțin probabil ca recomandările actuale să fie testate în orice studiu randomizat și să rămână standard la pacienții fără contraindicații majore.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU ÎN PRACTICA CLINICĂ ÎN SINDROMELE CORONARIANE ACUTE

Agenții de blocare a canalelor de calciu (CCB) au fost dezvoltați inițial ca agenți anti-ischemici și au fost sugerați pentru utilizare în sindroamele coronariene acute atunci când s-a considerat că ar limita extinderea necrozei miocardice. [42] Proprietățile lor vasodilatatoare puternice păreau o terapie logică cu câteva decenii în urmă, când spasmul coronarian era considerat a fi important în patogeneza SCA. [43, 44] Înțelegerea actuală este că vasospasmul coronarian nu este esențial pentru patogeneza **257** ACS. Acești agenți au proprietăți anti-ischemice fără îndoială [45] și poate fi utilizat în mod corespunzător pentru ameliorarea simptomelor atunci când alt tratament este contraindicat. Cu toate acestea, în cadrul ACS, nu există dovezi că acestea oferă altceva decât beneficii simptomatice și rămân îngrijorări cu privire la siguranța lor. Nu este clar de ce rezultatele clinice nu sunt în concordanță cu așteptările bazate pe rezultatele experimentale. S-ar putea ca, spre deosebire de beta-blocante, care împărtășesc calitatea universală a beta-blocadei care servește la scăderea frecvenței cardiace și, prin urmare, a consumului miocardic de oxigen (esențiale în sindroamele coronariene acute I), CCB-urile să nu aibă efecte I consistente asupra ritmului cardiac. Unele cresc ritmul cardiac prin efecte adrenergice reflexe ca urmare a vasodilatației și cele care scad ritmul cardiac în virtutea acțiunii asupra nodului sinusal au 23 în cel mai bun caz un impact modest asupra ritmului cardiac, considerabil mai puțin decât cel al beta-blocantelor și, din păcate, au și efecte inotrope negative.

Informațiile limitate disponibile din studiile privind utilizarea precoce a CCB în NSTEMI-ACS sunt rezumate în Tabelul 23-2 . Este limitat, incomplet și nu există dovezi de beneficiu. În consecință, majoritatea liniilor directoare majore privind managementul NSTEMI-ACS/angina pectorală instabilă (UAP) recomandă împotriva utilizării CCB ca agenți de primă linie și recomandă ca acestea să fie utilizate numai pentru controlul simptomelor care persistă după administrarea beta-blocantelor sau dacă beta-blocantele sunt contraindicate. [34]

S-a demonstrat că nifedipina cu acțiune scurtă este dăunătoare și crește mortalitatea într-un studiu foarte timpuriu al ACS [35], deși atunci când a fost combinată cu metoprolol, a oferit un beneficiu semnificativ pe care metoprololul în monoterapie nu le-a făcut. Nu a existat nicio urmărire care să furnizeze date de sprijin care să favorizeze combinația nifedipină-metoprolol, așa că recomandarea generală este ca nifedipina cu acțiune scurtă să fie evitată. Vasodilatația puternică, hipotensiunea și activarea simpatică reflexă pot fi mecanismele de bază ale vătămării.

Verapamilul și diltiazem-urile nondihidropiridine CCB scad ritmul cardiac și, prin urmare, par teoretic mai atractive la pacienții cu SCA, dar nu s-au dovedit a fi mai bune decât placebo. În angina instabilă , diltiazem intravenos a dat rezultate mai bune în decurs de 1 an decât nitroglicerina intravenoasă. [46, 47] Supraviețuirea fără evenimente a fost redusă (34,4% față de 45%, $P < 0,04$). Cu toate acestea, acesta este un mic proces care necesită repetare. Într-un studiu observațional, utilizarea pe termen lung a diltiazemului după angina instabilă a fost asociată cu o creștere nesemnificativă a ratei de deces ajustate și a riscului de re-spitalizare sau deces în comparație cu blocarea beta. [48] În NSTEMI, diltiazem oral a început între 24 și 72 de ore de la debutul **258** de simptome și a continuat timp de 14 zile a redus reinfarctul sau angina severă. [49] Un studiu mult mai amplu a evaluat diltiazem (240 mg/zi) față de placebo la pacienți în primele 2 săptămâni după STEMI sau NSTEM. [50] Tratamentul nu a redus mortalitatea pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 25 de luni. Diltiazem a redus evenimentele cardiace la un subgrup de pacienți cu funcție ventriculară stângă păstrată și a crescut ratele evenimentelor cardiace și mortalitatea cardiacă la pacienții cu funcție ventriculară stângă afectată. Diltiazem nu a oferit niciun beneficiu atunci când a fost adăugat la tratamentul pacienților cu STEMI care au primit tromboliza. [51]

Verapamilul testat în doză de 360 mg/zi administrată târziu (1 săptămână) după internare la pacienții cu infarct miocardic acut a redus în mod nesemnificativ mortalitatea totală și 23 de evenimente

TABLE 23-2

Trial Outcome Data on Use of Calcium Channel Blockers in Acute Coronary Syndromes Including Unstable Angina

Trial	Entry Criteria	Drug and Dose	Outcome
DAVIT 1 (1984)[67]	3498 patients with clinical acute MI admitted to CCU	Verapamil 0.1 mg/kg IV and 120 mg orally followed by 120 mg thrice daily for 6 months	No effect on mortality or reinfarction at 6 months
HINT (1986)[35]	515 patients with unstable angina	Nifedipine 10 mg every 4 h; with metoprolol 200 mg daily or placebo	Nifedipine-only group: clinical MI doubled at 48 h; for nifedipine added to prior metoprolol, MI 48 h reduced; OR 0.56 (CI 0.30-0.99)
Gobel (1995)[46]	129 patients with unstable angina	Diltiazem 25 mg IV over 5 min, then 5-15 mg/h to maximum 25 mg/h vs. nitroglycerin infused over 48 h	Reduced refractory angina in diltiazem group; fewer events over 1 year of follow-up
DATA (1998)[68]	59 patients with early-phase acute MI and ST-segment elevation treated with t-PA	Diltiazem IV 10 mg bolus, then 10 mg/h for 48 h, then oral up to 4 wk	Composite end point of death, reinfarction, and recurrent ischemia reduced by 78% at 35 days (*P* = .027)
Theroux (1985)[69]	100 patients with unstable angina	Diltiazem up to 120 mg thrice daily or propranolol up to 80 mg thrice daily	No difference in outcome with regard to symptoms, reinfarction, or death

cardiace. [52] Beneficiul a fost limitat la pacienții fără insuficiență cardiacă. O prezentare generală a studiilor post-infarct a sugerat că diltiazem și verapamilul au redus riscul de reinfarct, dar probabil nu și mortalitatea în comparație cu placebo atunci când sunt adăugate la terapia standard. [53]

Relevanța rezultatelor acestor studii pentru practica contemporană este discutabilă. Foarte puțini pacienți sunt încă internați în spital și primesc noi medicamente la o săptămână după infarctul miocar. Strategiile actuale de tratament ale SCA pun accentul pe managementul foarte timpuriu (în câteva ore de la prezentare); nu pare să existe loc în dovezile disponibile pentru utilizarea CCB în această situație. Blocantele canalelor de calciu (diltiazem la alegere) trebuie rezervate pentru ameliorarea simptomelor la pacientul ocazional la care beta-blocantele sunt contraindicate. Atunci când este utilizat pentru alte indicații, cum ar fi controlul tensiunii arteriale în aceste situații, este rezonabil (dar fără date susținând rezultatele) să se utilizeze agenți mai noi (amlodipină, felodipină), de preferință după ce au fost introduse beta-blocante pentru a preveni tahicardia reflexă.

NITRAȚI ÎN ACUȚĂ SIndroame coronariene

Nitroglicerina sublinguală sau bucală este administrată în mod obișnuit ca tratament de urgență pentru pacienții care se prezintă la camera de urgență sau la un medic primar cu un sindrom de durere toracică considerat a fi cauzat de ischemie cardiacă. Recomandarea obișnuită este ca, în absența contraindicațiilor, doza să fie repetată de trei ori la intervale de 5 minute dacă simptomele persistă. Argumentele din spatele acestei practici bine stabilite sunt că o astfel de utilizare a nitraților ameliorează simptomele, scade postîncărcarea, reduce congestia pulmonară dacă este prezentă și inversează vasospasmul la acei pacienți mai puțin frecvenți la care acest lucru poate fi important din punct de vedere etiologic. Răspunsul la nitrații cu acțiune scurtă poate fi, de asemenea, util pentru diagnostic. Înainte de administrare, pacienții trebuie chestionați cu privire la utilizarea anterioară a inhibitorilor fosfodiesterazei-5. Administrarea de nitrați poate induce hipotensiune arterială severă dacă este administrat în decurs de 24 de ore de la utilizarea sildenafilului (și probabil mai mult timp în cazul compușilor cu acțiune mai lungă).

Deși nitrații intravenosi sunt terapia standard în angina instabilă, nu există studii privind utilizarea lor în practica clinică actuală. Acestea sunt administrate pentru ameliorarea durerii sau controlul tensiunii arteriale, iar experiența clinică indică faptul că sunt eficiente în atingerea acestor obiective. Nu există studii contemporane care să arate vreun beneficiu rezultat. Printre foarte puținele studii timpurii, nitrații intravenosi au fost mai puțin eficienți decât diltiazem, ambele atunci când sunt administrate în mod acut [46] iar când a fost urmărită un an mai târziu. [47]

Nitroglicerina intravenoasă (întreruptă în SUA) este de obicei începută de la 5 până la 10 | ig/minut, care poate fi crescută la 200 (ig/minut sau, ocazional, la 1000 (ig/minut, în funcție de evoluția clinică și urmărind ameliorarea durerii) . până la 36 de ore Rețineți că nitroglicerina este ușor absorbită (40% până la 80%) de tuburile din PVC, dar nu pe seturile de perfuzie cu Nitrostat se folosesc materiale neabsorbante, astfel încât doza calculată este de fapt administrată pacientului.

O alternativă este dinitratul de izosorbid intravenos (nu este autorizat în Statele Unite). Nu trebuie utilizați plasturi de nitrați și unguent cu nitroglierină . În afară de administrarea inițială de urgență sau la primul contact, așa cum sa subliniat mai sus, nu există loc pentru terapia intermitentă cu nitrați în această afecțiune și orice toleranță la nitrați trebuie depășită prin creșterea dozei de nitrați.

RANOLAZINA ÎN ACUT SIndroame coronariene

Ranolazina reduce frecvența anginoasă și îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu angină cronică stabilă. Mecanismul său nou de acțiune și lipsa efectelor hemodinamice dăunătoare îl fac o opțiune terapeutică atractivă la pacienții care prezintă un SCA. Studiul MERLIN a randomizat 6560 de pacienți care s-au prezentat în decurs de 48 de ore de la debutul simptomelor de NSTEMI la administrare intravenoasă, urmată de ranolazină orală sau placebo, în plus față de tratamentul convențional. [54] Tratamentul cu ranolazină nu a redus obiectivul primar al eficacității , un compus de deces cardiovascular, IM sau ischemie recurentă pe parcursul unui an de tratament. Analiza suplimentară a relevat o reducere relativă cu 13% a riscului de a dezvolta ischemie recurentă și o cerință mai mică pentru creșterea altor terapii antianginoase la pacienții tratați cu ranolazină. Ranolazina a fost sigură, fără o creștere a aritmiilor simptomatice documentate în timpul înregistrării electrocardiografice continue. În primele 7 zile după randomizare, pacienții tratați cu ranolazină au avut semnificativ mai puține episoade de tahicardie ventriculară, tahicardie supraventriculară și pauze ventriculare. [55] În subgrupul de pacienți (n = 3565) cu angină cronică anterioară, beneficiile au fost aceleași ca în întregul grup, dar au existat performanțe mai bune la efort după 8 luni. [56] Aceste rezultate înseamnă probabil că, în practică, acest agent ar putea fi utilizat în mod pragmatic ca terapie suplimentară la pacienții cu NSTEMI care rămân simptomatici în ciuda tratamentului antianginos optim și la care nicio - strategie de revascularizare nu este fezabilă.

Trimetazidina, un agent cu unele proprietăți similare cu ranolazina, nu a redus mortalitatea în comparație cu placebo atunci când a fost administrată ca bolus intravenos înainte sau în momentul trombolizei, urmată de o perfuzie intravenoasă timp de 48 de ore la pacienții cu STEMI. [57]

DONATORI DE OXID NITRIC

După cum a fost revizuit în ediția anterioară a acestei cărți, donatorii de oxid nitric au o utilizare teoretică, dar nu dovedită, în SCA și, ca și în alte domenii ale bolii vasculare, nu au atins potențialul terapeutic promis. [58, 59] Potențial, cel mai interesant compus nou este nebivololul, un blocant selectiv beta-1 cu donarea de oxid nitric ca unul dintre mecanismele sale de acțiune. Componenta donatoare de oxid nitric duce la vasodilatație, considerată a fi mediată de creșterea activității vasculare a NO sintazei. [60] Nebivololul a fost testat într-un singur studiu de rezultat la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă, SENIORS, în care a redus punctul final combinat de spitalizare și deces, dar mortalitatea nu a scăzut semnificativ. [61] Deși nu au existat studii privind nebivolol și angina instabilă, acesta ar fi în mod clar cel mai interesant beta-blocant de studiat, mai ales că nu există studii bune despre beta-blocarea în sindroamele coronariene acute în era practicii clinice actuale.

REZUMAT

Spre deosebire de evoluțiile strategiilor de tratament îndreptate spre atenuarea „partea ofertei” a dezechilibrului miocardic de oxigen care stă la baza SCA, s-au înregistrat progrese dezamăgitoare în dezvoltarea terapiilor îndreptate către „partea cererii” a ecuației. Un nou studiu major a forțat reexaminarea modului în care sunt utilizate beta-blocantele intravenoase în infarctul miocardic acut. Ghidurile subliniază acum importanța utilizării beta-blocadei orale la cât mai mulți pacienți, cu accent pe titrarea dozei și evaluarea atentă a pacientului pentru a se asigura că nu există contraindicații pentru utilizarea lor. Nu s-au înregistrat progrese majore în înțelegerea noastră cu privire la utilizarea nitraților, utilizați pentru a trata durerea și reducerea tensiunii arteriale, și a CCB în acest cadru clinic. Modulatorii metabolici, cum ar fi ranolazina, au un rol auxiliar de protecție în EMI non-ST, în timp ce nebivololul beta-blocant care donează oxid nitric rămâne de testat în sindroamele coronare acute.

REFERINȚE

1. Grupul de colaborare ISIS-1. Studiu randomizat de atenolol intravenos printre 16.027 de cazuri de suspiciune de infarct miocardic acut: ISIS-1. Lancet 1986;2:57-66.
2. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ: p -blocantele au rol cheie în reducerea morbidității și mortalității după infarct. BMJ 2000;320:581.
3. Galcerâ-Tomâs J, Castillo-Soria FJ, Villegas-Garcia M, et al: Efectele utilizării timpurii a ateno lol sau captopril asupra dimensiunii infarctului și volumului ventricular: o comparație dublu-orb la pacienții cu infarct miocardic anterior acut. Tiraj 2001;103: 813-819.
4. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, și colab., în numele cercetătorilor din cadrul studiului CAPRICORN echo: Efectele carvedilolului asupra remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic acut; substudiul CAPRICORN Echo. Tiraj 2004;109:201-206.
5. Munzell T, Daiber A, Mulsch A: Explicarea fenomenului de toleranță la nitrați. Circ Res 2005;97:618-628.
6. Chaitman BR: Ranolazina pentru tratamentul anginei pectorale cronice și utilizarea potențială în alte afecțiuni cardiovasculare. Tiraj 2006;113:2462-2472.
7. Freemantle N, Cleland J, Young P și colab: p Blockade after myocardial infarct: Systemmatic review and meta regresion analysis. BMJ 1999;318:1730-1737.
8. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA și colab.: Managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă *fără* supradenivelare persistentă a segmentului ST. Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2002;23:1809-1840.
9. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al: Actualizări focalizate în 2009: Ghid ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST (actualizarea Ghidului din 2004 și Actualizare focalizată din 2007) și Ghidurile ACC/AHA/SCAI privind intervenția coronariană percutanată și Ghidul de intervenție coronariană percutanată (2205) Actualizare): un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2009;120:2271-2306.
10. Fonarow GC: Considerații practice ale p -blocadei în managementul pacientului post infarct miocardic. Am Heart J 2005;149:984-993.
11. Lee TH: Elogi pentru o măsură a calității. N Engl J Med 2007;357:1175-1177.
12. Owen A: Blocarea p intravenoasă în infarctul miocardic acut. BMJ 1998;317: 226-227.
13. Pfisterer M, Cox JN, Granger CB și colab: Utilizarea de atenolol și rezultatele clinice după tromboliză pentru infarctul miocardic acut: experiența GUSTO-1. J Am Coll Cardiol 1998;32:634-640.
14. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al: Tendințe temporale în tratamentul a peste 1,5 milioane de pacienți cu infarct miocardic în SUA din 1990 până în 1999. Registrul național al infarctului miocardic 1, 2 și 3. J Am Coll Cardiol 2000;36-2063.
15. Chen ZM, Pan HC, Chen YP și colab.: Metoprolol intravenos timpuriu apoi oral la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2005;366:1622-1632.
16. Bates ER: Rolul p -blocantelor intravenoase în tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelare de ST. De șoareci (câini, porci) și bărbați. Tiraj 2007;115:2904-2906.
17. Ibanez B, Prat-Gonzâlez S, Speidl WS, et al: Administrarea precoce de metoprolol înainte de reperfuzia coronariană are ca rezultat creșterea salvarii miocardice: analiza miocardului ischemic la risc folosind rezonanța magnetică cardiacă. Tiraj 2007;115: 2909-2916.
18. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile de gestionare a pacienților din 2002 angină/infarct miocardic fără supradenivelare). J Am Coll Cardiol 2007;50:652-726.
19. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS și colab.: Pentru investigatorii TIMI: P -blocare imediată versus amânată în urma terapiei trombolitice la pacienții cu infarct miocardic acut: Rezultatele studiului II-B privind tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Circulație 1991;83:422-437,
20. Mitchell RG, Stoddard MF, Ben-Yehuda O, et al: Esmolol in acute ischemic syndromes. Am Heart J 2002;144:107-112.
21. Faxon DP: Terapie cu beta-blocante și angioplastie primară. Care este controversa? J Am Coll Cardiol 2004;43:1788-1790.
22. Halkin A, Grines CL, Cox DA și colab: Impactul beta-blocadei intravenoase înainte de angioplastia primară asupra supraviețuirii la pacienții supuși terapiei de reperfuzie mecanică pentru infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2004;43:1780-1787.
23. Mehta RH, Harjai KJ, Grines C și colab.: Tahicardie ventriculară susținută sau fibrilație în laboratorul de cateterism cardiac printre pacienții care primesc intervenție coronariană percutanată primară: incidență, predictori și rezultate. J Am Coll Cardiol 2004;43:1765-1772.
24. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al: Terapia cu beta-blocante îmbunătățește rezultatele clinice ale infarctului miocardic acut după angioplastia primară de succes? J Am Coll Cardiol 2004;43:1773-1779.
25. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC și colab. pentru anchetatorii SAVE: Efecte benefice aditive ale beta-blocantelor la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei în studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE). J Am Coll Cardiol 1997;29:229-236.
26. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA și colab.: Utilizarea și mortalitatea agenților de blocare beta-adrenergic la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă asimptomatică și simptomatică: o analiză post-hoc a studiilor privind disfuncția ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol 1999;33:916-923.
27. Spargias KS, Hall AS, Greenwood DC, Ball SG: tratament cu blocant p și alte variabile de prognostic la pacienții cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă după infarct miocardic acut: dovezi din studiul AIRE. Heart 1999;81:25-32.
28. Dargie HJ, Colucci W, Ford I și colab: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001;357:1385-1390.
29. Fonarow GC, Lukas MA, Robertson M, et al: Efectele carvedilolului timpuriu după infarctul miocardic: Analiza primelor 30 de zile în controlul supraviețuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncția ventriculară stângă (CAPRICORN). Am Heart J 2007;154:637-644.
30. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM și colab.: Heterogeneitate în managementul și rezultatele pacienților cu infarct miocardic acut complicat de insuficiență cardiacă. Tiraj 2002;105:2605-2610.
31. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER: Rezultatele spitalicești la pacienții care se prezintă cu insuficiență cardiacă congestivă care complică infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2002;40:1389-1394.
32. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Efectul beta-blocantei asupra mortalității în rândul pacienților cu risc ridicat și cu risc scăzut după infarct miocardic. N Engl J Med 1998;339: 489-497.
33. Kloner RA, Hale S: Dezvăluirea efectelor complexe ale cocainei asupra inimii. Circulation 1993;87:1046-1047.
34. Miller CD, Roe MT, Mulgund J și colab.: Impactul terapiei cu beta-blocante acute pentru pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. Am J Med 2007;120: 685-692.
35. SUGESTIE Studiu: Tratamentul precoce al anginei instabile în unitatea de îngrijire coronariană: o - comparație randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo a ischemiei recurente la pacienții tratați cu nifedipină sau metoprolol sau ambele. Olanda Inter-universitar Nife dipine Trial (HINT). Br Heart J 1986;56;400-413.
36. Brunner M, Faber TS, Greve B, et al: Utilitatea carvedilolului în angina pectorală instabilă . Am J Cardiol 2000;85:1173-1178.
37. Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Prezentare generală a rezultatelor studiilor clinice randomizate în bolile de inimă. II. Angina instabilă, insuficiența cardiacă, prevenirea primară cu aspirină și modificarea factorilor de risc. JAMA 1988;260:2259-2263.
38. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S și colab.: Beneficiul de mortalitate al beta-blocadei la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene: rezultate cumulate din studiile Epic, Epilog, Epistent, Capture și Rapport. J Interven Cardiol 2003;16: 299-305.
39. Emery M, Lopez-Sendon J, Steg PG și colab. pentru anchetatorii GRACE: Modele de utilizare și impact potențial al terapiei â-blocante precoce în infarctul miocardic fără supradenivelare ST cu și fără insuficiență cardiacă: Registrul global al evenimentelor coronariene acute. Am Heart J 2006;152:1015-1021.
40. Yusuf S, Peto R, Lewis J, și colab: Beta blocare în timpul și după infarctul miocardic: o prezentare generală a studiilor randomizate. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-371
41. Oliveira GB, Avezuma A, Anderson FA și colab.: Utilizarea terapiilor dovedite în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST conform stratificării riscului bazate pe dovezi. Am Heart J 2007;153:493-499.
42. Braunwald E: Mecanismul de acțiune al agenților de blocare a canalelor de calciu. N Engl J Med 1982;307:1618-1627.
43. Oliva PB, Breckenridge JC: Dovezi arteriografice ale spasmului arterial coronarian în infarctul miocardic acut. Circulation 1977;56:366-374.
44. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al: Vasospasmul coronarian ca posibilă cauză a infarctului miocardic. O concluzie derivată din studiul anginei „preinfarcționale”. N Engl J Med 1978;299:1271-1277.
45. Opie LH: Proprietăți anti-ischemice ale blocantelor canalelor de calciu. Lecții de la chirurgia cardiacă. J Am Coll Cardiol 2003;41:1506-1509.
46. Gobel EJ, van Gilst WH, de Kam PJ. et al.: Urmărire pe termen lung după intervenția precoce cu diltiazem intravenos sau nitroglicerină intravenoasă pentru angina pectorală instabilă. Eur Heart J 1998;19:1208-1213.
47. Gobel EJ, Hautvast RW, van Gilst WH și colab: Studiu randomizat, dublu-orb al diltiazemului intravenos versus trinitrat de gliceril pentru angina pectorală instabilă. Lancet 1995;346:1653-1657.
48. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM și colab.: Rezultate de sănătate asociate cu tratamentul beta-blocant și diltiazem al anginei instabile. J Am Coll Cardiol 1998;32:1305-1311.
49. Gibson RS, Boden WE, Theroux P și colab.: Diltiazem și reinfarct la pacienții cu infarct miocardic fără undă Q. N Engl J Med 1986;315:423-429.
50. Moss AJ, Abrams J, Bigger T și colab: Efectul diltiazemului asupra mortalității și reinfarctului după infarctul miocardic. Grupul de cercetare multicentric cu diltiazem postinfarct. N Engl J Med 1988;319:385-392.
51. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG și colab.: Diltiazem în infarctul miocardic acut tratat cu agenți trombolitici: un studiu randomizat controlat cu placebo.

Studiu incomplet de infarct al colaboratorilor europeni de cercetare care evaluează prognosticul post-tromboliza (INTERCEPT). Lancet 2000;355:1751-1756.

52. Studiu Davit 2: Efectul verapamilului asupra mortalității și evenimentelor majore după infarctul miocardic acut (procesul Danish Verapamil Infarct-II) Grupul danez de studiu privind Vera pamil în infarctul miocardic. Am J Cardiol 1990;66:779-785.
53. Yusuf S, Held P, Furberg C: Actualizare a efectelor antagoniștilor de calciu în infarctul miocardic sau angina pectorală în lumina celui de-al doilea studiu danez asupra infarctului cu verapamil (DAVIT-II) și a altor studii recente. Am J Cardiol 1991;67:1295-1297.
54. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, și colab: Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST. Studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. JAMA 2007;297:1775-1783.
55. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, et al: Efectul ranolazinei, un agent antianginos cu proprietăți electrofiziologice noi, asupra incidenței aritmiei la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST. Rezultatele eficienței metabolice cu ranolazină pentru mai puțină ischemie în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST-tromboliza în infarctul miocardic 36 (MERLIN-TIMI 36) studiu controlat randomizat. Tiraj 2007;116:1647-1652.
23
56. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, și colab.: Eficacitatea ranolazinei la pacienții cu observații de angină cronică din MERLIN-TIMI randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în tridromurile coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST). J Am Coll Cardiol 2009;53:1510-1516.
57. Grupul EMIP-FR: Efectul trimetazidinei intravenoase de 48 de ore asupra rezultatelor pe termen scurt și lung ale pacienților cu infarct miocardic acut, cu și fără terapie trombolitică. Eur Heart J 2000;21:1537-1546.
58. Herman AG, Moncada S: Potențialul terapeutic al donatorilor de oxid nitric în prevenirea și tratamentul aterosclerozei. Eur Heart J 2005;26;1945-1955.
59. Miller MR, Megson IL: Evoluții recente în medicamentele donatoare de oxid nitric. Br J Pharma col 2007;151:305-321.
60. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC și colab.: Nebivolol: Un p -blocant de a treia generație care mărește eliberarea vasculară de oxid nitric. Producția de oxid nitric mediată de receptorul ^-adrenergic endotelial . Circulation 2000;102:677-684.
61. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ și colab.: Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internărilor cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.
62. Ryden L, Ariniego R, Arnman K și colab.: Un studiu dublu-orb al metoprololului în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1983;308:614-618.
63 Norris RM, Brown MA, Clarke ED și colab.: Prevenirea fibrilației ventriculare în timpul infarctului miocardic acut prin propranolol intravenos. Lancet 1984;2:883-886
64. MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in Acute Myocardial Infarct (MIAMI): Un studiu international randomizat controlat cu placebo. Eur Heart J 1985;6:199-226.
65. Kirshenbaum JM, Kloner RF, McGowan N, Antman EM: Utilizarea unui blocant al receptorilor beta cu acțiune ultrascurtă (esmolol) la pacienții cu ischemie miocardică acută și contraindicații relative la terapia beta-blocante. J Am Coll Cardiol 1988;12:773-780.
66. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T și colab.: Efectul pe termen scurt al tratamentului intravenos precoce cu un agent de blocare beta-adrenergic sau un agent bradicardic specific la pacienții cu infarct miocardic acut care primesc terapie trombolitică. J Am Coll Cardiol 1993;22:407-416.
67. Studiu DAVIT 1: Grupul de studiu danez al verapamilului în infarctul miocardic: Verapamilul în infarctul miocardic acut. Eur Heart J 1984;5:516-528.
68. Theroux P, Gregoire J, Chin C și colab.: Diltiazem intravenos în infarctul miocardic acut . Diltiazem ca terapie adjuvantă a studiului cu activază (DATA). J Am Coll Cardiol 1998;32:620-628.
69. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D și colab.: Un studiu randomizat care compară proprano lol și diltiazem în tratamentul anginei instabile. J Am Coll Cardiol 1985;5:717-722.

CHAPTER 24

Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels, Adenosine, and Preconditioning

Fabrizio Tomai and Leonardo De Luca

Precondiționarea ischemică se referă la capacitatea unor perioade scurte de ischemie de a face miocardul mai rezistent la o ofensă ischemică ulterioară. Acest termen a fost introdus pentru prima dată de Murry și colegii de muncă, care au descoperit într-un model canin că patru perioade consecutive de ocluzie coronariană de 5 minute au putut reduce dimensiunea infarctului cauzat de o perioadă ulterioară de ocluzie de 40 de minute cu până la 75%. [1] Această formă clasică de precondiționare ischemică a fost observată acum la mai multe specii de animale. [2]

Deși precondiționarea ischemică se referea inițial la capacitatea unor perioade scurte de ischemie de a limita dimensiunea infarctului, [1] unii cercetători au extins această definiție pentru a include un efect benefic asupra aritmiilor induse de ischemie și reperfuzie [3] iar asupra asomarii miocardice. [4] Este controversat, totuși, dacă reducerea incidenței aritmiilor prin precondiționarea ischemică se datorează unui efect antiaritmic direct sau dacă este o simplă consecință a întârzierii morții celulelor ischemice. [1, 3] În ceea ce privește efectele benefice ale precondiționării ischemice asupra disfuncției contractile postischemice, Cohen și colegii [4] a arătat că la iepuri precondiționarea poate duce la recuperarea îmbunătățită a funcției contractile a regiunii miocardice cu risc. De asemenea, în acest caz, efectele benefice ale precondiționării asupra recuperării acute a funcției contractile ar putea fi o consecință a întârzierii morții celulelor ischemice; într-adevăr, parametrii extinderii necrozei, adică dimensiunea infarctului și scurgerea enzimatică, se corelează cu îmbunătățirea recuperării funcționale. [4]

Lanțul de evenimente care conferă rezistență la ischemie este doar parțial înțeles. Downey și colegii de muncă [5] au dezvoltat ipoteza că legarea receptorilor de suprafață de către agoniști (inclusiv adenozină, bradikinină, opioide, linie acetilco, catecolamine și radicali de oxigen) are ca rezultat activarea proteinei kinazei C (PKC). Acesta pare a fi primul element al unei cascade de kinaze complexe care în cele din urmă provoacă deschiderea canalului mitocondrial de adenozin trifosfat (ATP) sensibil la potasiu ($_{KATP}$) , care poate fi un declanșator și mediator, un efect final sau ambele, pentru precondiționarea ischemică. [5, 6] Cum se deschide K $_{ATP\ mitocondrial}$ canalul poate fi de protecție , totuși, este încă incert. Au fost propuse următoarele trei ipoteze: (1) umflarea mitocondrială și optimizarea respirației ; (2) o scădere a gradului de supraîncărcare mitocondrială cu calciu; și (3) stimularea producției de specii reactive de oxigen mitocondriale. [7] Figura 24-1 este o diagramă care prezintă mecanismul propus de precondiționare la nivel celular.

Acum este bine stabilit că efectele protectoare ale precondiționării sunt tranzitorii și durează mai puțin de 2 ore. [2, 5] Cu toate acestea, o așa-numită *a doua fereastră de protecție* sau precondiționare ischemică *întârziată* a fost demonstrată la diferite specii, care are loc la 24 de ore după stimulul de precondiționare și durează aproximativ 48 de ore. [8, 9] Acest curs de timp este în concordanță cu conceptul că a doua fereastră de protecție este mediată de activarea genelor care codifică proteinele citoprotectoare. [8, 9] Similar fazei timpurii a precondiționării, în afară de efectul anti-infarct întârziat, a fost raportat un efect anti-aritmic întârziat după precondiționare. [10] În plus, grupul [11 al lui Bolli] a descris o precondiționare întârziată -împotriva asomării miocardice, independent de necroza ischemică, deoarece provocarea ischemică utilizată a fost insuficientă pentru a induce infarctul.

DOVEZI PENTRU PRECONDIȚIONARE ÎN MIOCARDUL UMAN

Precondiționarea ischemică reprezintă cea mai puternică formă de protecție împotriva infarctului miocardic (IM) experimental descrisă până în prezent. [2, 5] Într-adevăr, această formă endogenă de protecție a miocardului a fost demonstrată la toate speciile de animale investigate. [2, 5] Pare, prin urmare, rezonabil să presupunem că o astfel de formă de cardioprotecție endogenă ar putea apărea și în cadrul clinic. Dacă ar fi așa, posibilitatea exploatării acestei forme endogene de protecție prin mijloace farmacologice ar fi de mare importanță în

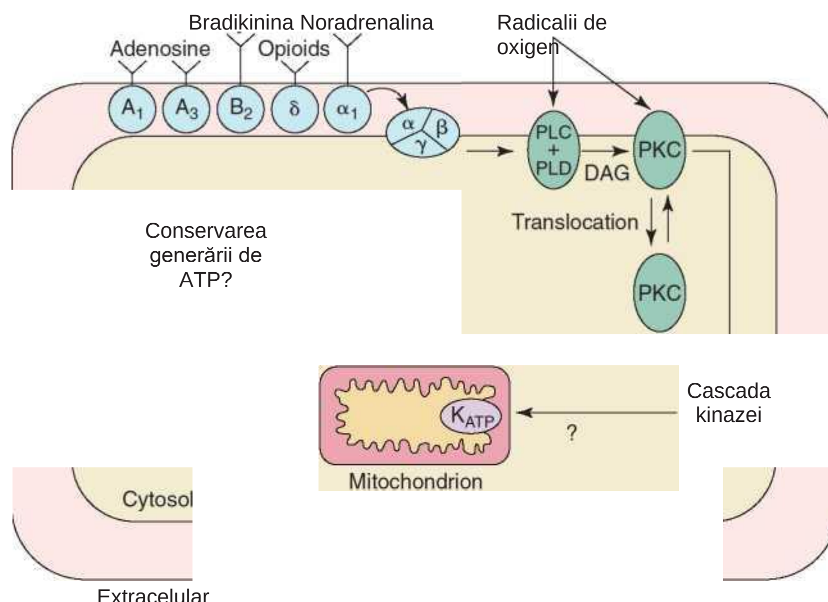


FIGURA 24-1 Diagrama care prezintă mecanismul propus de precondiționare la nivel celular. Ischemia duce la eliberarea de adenozină, bradikinină, opioide, noradrenalină și radicali liberi care împreună produc stimularea fosfolipazei C (PLC) și/sau D (PLD) care, la rândul lor, activează protein kinaza C (PKC). Acesta pare a fi primul element al unei cascade de kinaze complexe care provoacă în cele din urmă deschiderea canalului mitocondrial de potasiu sensibil la ATP (K_{ATP}), care poate fi mediatorul final al protecției pentru precondiționarea ischemică.

încercarea de a reduce dimensiunea infarctului miocardic. Cu toate acestea, constatările experimentale privind precondiționarea ischemică nu pot fi extrapolate direct la oameni. De fapt, atât din motive logistice, cât și din motive etice, niciun studiu clinic nu poate îndeplini condițiile stricte ale studiilor experimentale privind precondiționarea în care dimensiunea infarctului este punctul final. Astfel, au fost utilizate puncte finale surogat, inclusiv funcția contractilă, modificări ischemice electrocardiografice sau dovezi biochimice de deteriorare a celulelor. Acest lucru trebuie luat în considerare în evaluarea studiilor clinice privind precondiționarea, deoarece mecanismele unor astfel de forme neclasice de precondiționare ischemică pot diferi de cele implicate în reducerea dimensiunii infarctului în modelele experimentale. O altă limitare importantă a mai multor studii clinice publicate este reprezentată de amploarea fluxului colateral coronarian, care, la om, este un factor determinant major al severității ischemiei miocardice în timpul ocluziei coronariene; nu poate fi întotdeauna cuantificat cu acuratețe. Cu toate acestea, studiile umane in vitro, în care efectele confuze datorate fluxului colateral coronarian pot fi depășite, au arătat că cardiomiocitele umane pot fi precondiționate. [12-15] Carr și colegii săi [12] a arătat că trabeculele atriale umane izometrice, suprafuzate, contractate izometric, pot fi precondiționate împotriva unei provocări combinate hipoxice și de epuizare a substratului prin ischemie simulată și prin $_{A1}$ și activarea receptorului de adenozină $_{A3}$. Același grup a - demonstrat, de asemenea, că protecția împotriva disfuncției contractile cauzate de o provocare combinată hipoxică și de epuizare a substratului poate fi indusă prin activarea PKC și prin deschiderea canalelor K_{ATP} și că protecția indusă de activarea și precondiționarea PKC poate fi blocată prin blocarea canalelor K_{ATP}. [13] Într-adevăr, Cleveland și colegii de muncă [14] au arătat că în acest model nu există dovezi de protecție atunci când miocardul este obținut de la pacienții diabetici expuși la agenți hipoglicemici orali pe termen lung, sugerând astfel implicații clinice importante. În cele din urmă, Morris și Yellon [15] au demonstrat în trabeculele atriale umane că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot potența efectele protectoare ale unui stimul de precondiționare sub prag, posibil din cauza inhibării degradării bradikininei, care are ca rezultat creșterea B2 activarea receptorului bradikininei. O astfel de demonstrație poate ajuta la explicarea mecanismelor implicate în reducerea evenimentelor ischemice fatale la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. [16-19]

Limitările modelului de trabecule atriale umane izometrice, suprafuzate, contractate izometric, sunt utilizarea hipoxiei mai degrabă decât a ischemiei pentru a iniția protecția, a recuperării funcției contractile ca punct final surogat și a țesutului atrial mai degrabă decât a țesutului ventricular. În cele din urmă, studiile in vitro pe oameni nu oferă răspunsuri despre situațiile clinice în care are loc într-adevăr precondiționarea și nici nu clarifică care mecanisme sunt implicate în mediarea precondiționării ischemice în diferite medii clinice. Astfel, precondiționarea ischemică la om a fost studiată în următoarele situații clinice: (1) angină preinfarct; (2) ischemie indusă de efort (fenomen de încălzire); (3) angioplastie coronariană; și (4) chirurgie cardiacă. [20-23]

Angina preinfarct

Unele studii au arătat că pacienții cu IM precedat de angină au infarcte mai mici și un rezultat în spital mai bun după terapia trombolitică decât pacienții fără angină preinfarctivă. [24-26] Cel puțin trei dintre următoarele mecanisme pot explica această diferență între infarctele care sunt precedate de angină și cele care nu sunt: (1) colere coronariene ; (2) rata de reperfuzie; și (3) precondiționare ischemică. Kloner și asociații [24] a constatat că pacienții cu angină în 48 de ore de la IM au avut o rată mai mică de deces în spital și o dimensiune mai mică a infarctului decât pacienții fără angină, în ciuda unei dezvoltări similare a vaselor colaterale coronare evaluate prin angiografie la 90 de minute după IM, sugerând că precondiționarea prin angină pre-infarct ar putea face ca miocardia să fie rezistentă la episodul de infarct subchemic prelungit. O altă ipoteză atractivă despre rolul protector al anginei preinfarctului a fost sugerată de Andreotti și colegii săi. [25] Ei au comparat

dimensiunea infarctului pacienților cu sau fără angină instabilă în timpul săptămânii dinaintea infarctului miocardic, ținând cont și de viteza de recanalizare. Interesant este că la pacienții cu angină preinfarct, în comparație cu cei fără, terapia trombolitică a dus la reperfuzie mai rapidă și infarcte mai mici, sugerând că beneficiul anginei preinfarctului asupra dimensiunii infarctului ar putea depinde de o tromboliză coronariană mai rapidă în plus sau poate în loc de precondiționare. De asemenea, în acest studiu nu a existat nicio diferență semnificativă în dezvoltarea colaterală între pacienții cu și fără angină preinfarctală, ceea ce sugerează că este puțin probabil ca colateralele să joace un rol major în explicarea efectelor benefice ale anginei preinfarct. Ishihara și colegii de muncăl [26] a confirmat că reperfuzia a fost realizată mai frecvent la pacienții cu angină prodromală în 24 de ore înainte de infarct, mai degrabă decât la cei fără, sugerând un răspuns mai eficient al arterei asociate infarctului la terapia trombolitică în primul. Cu toate acestea, ei au demonstrat, de asemenea, că angina prodromală în cele 24 de ore dinaintea infarctului, dar nu și angina care a apărut mai devreme, a fost asociată în mod independent cu un rezultat mai bun pe 5 ani, sugerând un rol pentru precondiționarea ischemică.

Fenomenul de încălzire

Fenomenul de încălzire, adică performanța îmbunătățită manifestată de mai mult de jumătate dintre pacienții cu boală coronariană în urma unui prim test de efort, [27 , 28] poate fi o altă corelație clinică a precondiționării ischemice. Okazaki și colegii [27] a demonstrat că la pacienții cu o singură leziune a arterei coronare descendente anterioare stângi, fluxul venos cardiac mare este similar în timpul primului și celui de-al doilea test de efort, sugerând astfel că fenomenul de încălzire nu este însoțit de o creștere a fluxului sanguin miocardic total. În mod interesant, consumul de oxigen miocardic a fost redus în timpul celui de-al doilea test, sugerând o eficiență metabolică crescută , o caracteristică a precondiționării. Un rol al precondiționării este susținut și de demonstrația că cursul în timp al fenomenului de încălzire este în concordanță cu cel al precondiționării ischemice clasice (care nu durează mai mult de 60 și 90 de minute). [28] Într-adevăr, am constatat că la pacienții cu angină stabilă supuși trei teste de efort consecutive, fenomenul de încălzire observat în câteva minute de la primul test de efort este rezultatul adaptării la ischemie, în timp ce fenomenul de încălzire observat la 2 ore după al doilea test de efort este rezultatul unui efect de antrenament cauzat de mecanisme periferice. [28] Cu toate acestea, studiile care au examinat mecanismele celulare ale fenomenului de încălzire nu susțin pe deplin această ipoteză. De exemplu, implicarea canalelor K_{ATP} în fenomenul de încălzire este incertă. De fapt, blocarea canalului K_{ATP} de către glibenclamidă, administrată în încercarea de a preveni fenomenul de încălzire la o doză demonstrată anterior că blochează adaptarea la ischemie în timpul angioplastiei coronariene, [29.] au dat rezultate contradictorii. [30-33] Mai - mult, receptorii de adenozină, care au fost identificați ca mediatori cheie în precondiționarea ischemică experimentală, nu par să joace un rol major în stabilirea fenomenului de încălzire . Într-adevăr, atât aminofilina, un antagonist neselectiv al receptorilor de adenozină, cât și bamifilina, un antagonist selectiv al A1 . receptorii de adenozină, nu reușesc să prevină fenomenul de încălzire. [34 , 35] Astfel, lucrările viitoare sunt necesare pentru a înțelege mai bine mecanismele fenomenului de încălzire, inclusiv studii privind distribuția transmurală a perfuziei miocardice și despre declanșatorii precondiționării ischemice diferite de adenozina.

Angioplastie coronariană

De la introducerea sa în 1976, angioplastia coronariană a oferit un model util pentru studierea efectelor ischemiei miocardice transmurale datorate ocluziilor coronariene controlate la pacienții cu boală coronariană. Studiile din timpul angioplastiei coronare au contribuit foarte mult la înțelegerea mai multor aspecte fiziopatologice ale ischemiei miocardice la om, inclusiv rolul circulației colaterale , severitatea stenozei și funcția vaselor mici. [36-39] Mai recent, demonstrarea experimentală a precondiționării, împreună cu observarea clinică comună a mai puține modificări ischemice electrocardiografice și a mai puține dureri anginoase în timpul ocluziei secvențiale cu balon coronarian, a condus la utilizarea angioplastiei coronariene ca model pentru studiul precondiționării ischemice la om. Procedura implică de obicei umflări repetate de balon intracoronar cu perioade de intervenție de reperfuzie; prima perioadă de ischemie poate crește toleranța miocardică la umflarea ulterioară a balonului prin precondiționare ischemică clasică. Primul studiu formal care vizează evaluarea adaptării la ischemie în timpul angioplastiei coronariene a fost publicat de Deutsch și colegii de muncă [40] și a implicat 12 pacienți cu o stenoză obstructivă izolată în artera coronară descendentă anterioară stângă, supuși a două umflari secvențiale cu balon de 90 de secunde. În comparație cu ocluzia inițială cu balon, a doua ocluzie a fost caracterizată printr-o durere anginoasă mai puțin subiectivă, mai puțină deplasare a segmentului ST și o presiune medie mai scăzută în artera pulmonară , în ciuda unei reduceri a fluxului venei cardiace și a presiunii coronariene neschimbate. Aceste constatări au fost observate în mai multe alte studii de angioplastie, [29,41-44] confirmând un răspuns adaptativ al miocardului la episoade ischemice repetate , asemănător precondiționării ischemice. De remarcat, unele studii de angioplastie nu au reușit să arate adaptarea la ischemie în timpul ocluziilor coronariene repetate, probabil pentru că au neglijat unele aspecte metodologice cruciale, cum ar fi umflarea scurtă a balonului de mai puțin de 90 de secunde, ischemia preinflație sau puncte finale inadecvate. [20 , 45]

O limitare a modelului de angioplastie de precondiționare ischemică este că adaptarea miocardică la ischemie observată în urma ocluziilor repetate cu balon coronarian este cel puțin parțial legată de recrutarea colaterală. [46-48] Cu toate acestea, deși recrutarea colaterală în timpul primului umflare a balonului coronarian are loc, recrutarea ulterioară în timpul umflărilor ulterioare este rare (la aproximativ 30% dintre pacienți) și are loc numai după umflari multiple. [20 , 45] Mai mult, este încă controversat dacă modificările segmentului ST sunt un indicator de încredere al unei stări protejate [49-51] ; cu toate acestea, mai multe studii la pacienții supuși angioplastiei coronariene au arătat că deplasarea segmentului ST se corelează cu parametrii metabolici (adică, producția de lactat), mecanici (adică, anomalii ale mișcării peretelui regional) și clinici (adică, durerea anginoasă) ai ischemiei miocardice. [20 , 45]

Cea mai convingătoare dovadă că adaptarea la ischemie în timpul umflărilor repetate de balon este mediată de precondiționarea ischemică, totuși, provine din observația că în acest cadru adaptarea la ischemie poate fi prevenită sau imitată de agenți care previn sau mimează în mod specific precondiționarea în modelele experimentale. Într-adevăr, adaptarea la ischemie în timpul ocluziilor coronariene repetate este împiedicată de glibenclamidă, [29.] antagoniști de adenozină, [41 , 42] fentolamină, [44] naloxonă, [52] și cofeină, [53] întrucât este imitat de adenozină, [43] enalaprilat, [54] sulfat de morfină [55] bradikinină, [56] și nitroglicerină. [57 , 58]

Chirurgie cardiacă

Ischemia intermitentă obținută prin clamping încrucișat aortic într-o inimă fibrilată în timpul grefei bypass coronarian a fost utilizată ca model clinic de precondiționare ischemică. În acest model, efectele confuze datorate fluxului colateral sunt depășite prin utilizarea ischemiei globale și nu regionale . Yellon și colegii de muncă [59] a examinat efectul a două episoade ischemice de 3 minute, fiecare urmat de reperfuzie de 2 minute, asupra metabolismului energetic ridicat al fosfatului în timpul



TABLE 24—1 I Studies on Nicorandil in Acute Coronary Syndromes

Clinical S Getting	Reperfusion Treatment	Agent	Potential Mechanism	Results	Reference
Unstable angina	—	IV Nicorandil	Preconditioning	i Ischemic episodes and arrhythmias	Patel et al.[75]
Unstable angina	PTCA	IV Nicorandil	Preconditioning	i Levels of cardiac troponin T and I	Kim et al.[76]
AMI	Thrombolysis or PTCA	IC Nicorandil	i Reperfusion injury	T LV function	Sakata et al.[78]
AMI	Thrombolysis	Oral Nicorandil	i Reperfusion injury	i Arrhythmias	Sen et al.[79]
AMI	PTCA	IV Nicorandil	i Reperfusion injury	T LV function and in-hospital outcome	Ito et al.[80]
AMI	PTCA	IV Nicorandil	i Reperfusion injury	i Incidence of cardiovascular death or re-H for CHF	Ishii et al.[82]
AMI	PTCA	IV Nicorandil	i Reperfusion injury	No difference in LV size and LV ejection fraction compared to placebo	Kitakaze et al.[83]

HF, heart failure; IC, intracoronary; LV, left ventricular; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; re-H: re-hospitalization.

Clamp încrucișat de 10 minute, în timp ce s-a efectuat prima anastomoză coronariană distală. Biopsiile miocardice efectuate după insulta ischemică de 10 minute au prezentat un conținut de ATP semnificativ mai mare decât cel găsit la controalele care nu au fost expuse anterior la episoade ischemice scurte, demonstrând astfel că miocardul uman prezintă caracteristicile biochimice tipice ale precondiționării observate de Murry și colegii [1.] în modelul lor clasic canin de precondiţionare ischemică. Cu toate acestea, Perrault și colegii [60] au raportat, de asemenea, că clampingul încrucișat aortic de 3 minute, urmat de reperfuzie de 2 minute înainte de stopul cardioplegic cu sânge cald în timpul intervenției chirurgicale de bypass coronarian nu reușește să ofere niciun efect benefic. Cu toate acestea, dovezile că precondiționarea poate oferi pacienților protecție împotriva leziunilor ireversibile ale miocitelor provin dintr-un alt studiu realizat de Yellon și colaboratorii, [61.] care au prezentat o reducere a eliberării troponinei T la pacienții expuși la două perioade de ischemie miocardică de câte 3 minute la începutul operației de revascularizare. Mai mult, s-a demonstrat că, în cadrul operației de bypass coronarian, adenozina, [62-64] acadezina, [65] și bradikinină [66] sunt eficiente în îmbunătățirea funcției ventriculare stângi postoperatorii. În cele din urmă, alte studii au arătat că anestezicele volatile, inclusiv enfluranul și izofluranul, sunt capabile să optimizeze protecția miocardică în timpul intervențiilor chirurgicale cardiace, probabil prin activarea $K_{ATP.}$ canale. [67-71]

ADENOSINĂ TRIFOSFAT SENSIBILE DE DESCHIDERE A CANALELOR DE POTASIU ȘI ADENOSINĂ ÎN SINDROMELE CORONARIE ACUTE

O aplicație clinică tentantă a precondiționării farmacologice este la pacienții cu sindroame coronariene acute, în încercarea de a încetini progresia necrozei miocardice, crescând astfel timpul disponibil pentru reperfuzie eficientă. Exploatarea precondiționării depinde însă de posibilitatea administrării medicamentelor de precondiționare înainte de ischemie, făcând această abordare dificilă la pacienții cu risc scăzut de IM, cum ar fi cei cu angină cronică stabilă. Dimpotrivă , este bine cunoscut faptul că pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic recent prezintă un risc mai mare de infarct miocardic în câteva luni de la episodul ischemic inițial. [72] La acest grup de pacienți, administrarea de medicamente care imită precondiționarea ischemică în perioada de timp cu risc crescut ar putea încetini rata necrozei la acei pacienți care ar dezvolta în cele din urmă un infarct miocardic acut (IMA), crescând astfel timpul disponibil pentru terapia de reperfuzie. Cu toate acestea, miocardiul pacienților cu angină instabilă ar putea fi deja precondiționat de episoade ischemice anterioare, limitând avantajele potențiale ale medicamentelor de precondiționare. O altă problemă teoretică poate fi dezvoltarea tahifilaxiei la agenții de precondiționare. Într-adevăr, Tsuchida și colegii de muncă [73] au arătat într-un model de iepure că perfuzia continuă a unui $A1_{selectiv}$ Agonistul receptorului de adenozină a condus la reglarea în jos a mecanismului de semnalizare și la pierderea protecției. Cu toate acestea, date mai încurajatoare au fost obținute recent folosind o schemă de dozare diferită, în care același medicament a fost administrat la iepuri prin dozare intermitentă pe o perioadă de 10 zile, cu persistența protecției miocardice evaluată la 48 de ore după ultima doză. [74]

Foarte puține studii au evaluat rolul protector al strategiilor de precondiționare farmacologică la pacienții cu sindroame coronariene acute (Tabelele 24-1 și 24-2). În special , medicamentele de precondiționare-mimetice investigate până acum sunt adenozina, acadezina (un agent de reglare a adenozinei) și singurul $K_{ATP\ disponibil\ clinic.}$ deschizător de canale licențiat pentru uz cardiovascular, nicorandil. De notat, adenozina a fost primul ligand endogen care a fost identificat ca un declanșator al

TABLE 24-2 Studies on Adenosine in Acute Coronary Syndromes

Clinical Setting	Reperfusion Treatment	Agent	Potential Mechanism	Results	Reference
AMI	PTCA	IV Adenosine	i Reperfusion injury	i Infarct size	Garratt et al.[85]
AMI	Thrombolysis	IV Adenosine	i Reperfusion injury	i Infarct size (anterior infarction)	Mahaffey et al.[86]
AMI	PTCA	IC Adenosine	i Reperfusion injury	T LV function and in-hospital outcome	Marzilli et al.[88]
AMI	Thrombolysis or PTCA	IV Adenosine	i Reperfusion injury	No difference compared with placebo in the primary endpoint (new HF, re-H for HF, or death)	Ross et al.[89]
AMI	PTCA	AMP579	i Reperfusion injury	i Infarct size (anterior infarction)	Kopecky et al.[91]

HF, heart failure; IC, intracoronary; LV, left ventricular; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; re-H: re-hospitalization. AMP579 is an adenosine receptor agonist.

acțiunea cardioprotectoare a precondiționării ischemice experimentale și canalul mitocondrial $K_{A}TP$ este considerat a fi ținta distală sau efectorul de protecție.

Nicorandil

Primul studiu clinic care vizează evaluarea rolului cardioprotector al nicorandilului la pacienții cu angină instabilă a fost publicat de Patel și colegii (investigația CESAR 2). [75] Acest studiu sugerează că deschiderea canalului K_{ATP} cu nicorandil, în plus față de terapia anti-anginoasă maximă standard, are ca rezultat o reducere semnificativă a incidenței episoadelor ischemice miocardice și a tahiaritmiilor. [75] De remarcat, deoarece majoritatea pacienților erau deja în tratament cu nitrați oral sau intravenos, este puțin probabil ca efectele benefice ale nicorandilului oral să se fi datorat proprietăților sale vasodilatatoare . Prin urmare, este posibil ca protecția observată în grupul de nicorandil să se fi datorat precondiționării farmacologice care a condus la o reducere semnificativă a numărului de evenimente ischemice. [75] Recent, Kim și colegii [76] randomizat 200 de pacienți cu angină instabilă la dinitrat de izosorbid intravenos sau nicorandil intravenos. O angioplastie coronariană a fost efectuată la 12 până la 48 de ore după perfuzia fiecărui agent la 96 de pacienți. Nicorandil a fost asociat cu o scădere semnificativă a nivelurilor de troponină T și I cardiacă la 6, 12 și 24 de ore după angioplastie în comparație cu dinitratul de izosorbid. [76]

Alte studii randomizate la scară largă sunt justificate pentru a evalua efectele nicorandilului asupra prognosticului și rezultatului advers în acest context.

După cum s-a subliniat mai devreme, exploatarea precondiționării ischemice depinde de posibilitatea administrării medicamentelor de precondiționare înainte de insulta ischemică prelungită, potențial letală (de exemplu, pacienții cu angină instabilă). Cu toate acestea, unii autori au propus că efectele cardioprotectoare ale precondiționării ar putea fi operative și în timpul fazei de reperfuziune a leziunii ischemie-reperfuzie, ceea ce duce la o reducere a oscilațiilor de calciu citosol și a formării radicalilor liberi. [77] Aceste observații au determinat investigarea potențialelor proprietăți cardioprotectoare ale nicorandilului după IAM. Sakata și colegii de muncă [78] a investigat efectele unui bolus intracoronar de nicorandil în urma trombolizei coronariene sau a angioplastiei primare cu succes. Ei au descoperit că, în comparație cu martorii, pacienții tratați cu nicorandil au prezentat o restabilire îmbunătățită a fluxului sanguin miocardic către miocardul infarctat, așa cum a fost evaluat prin ecografie cu contrast și mișcarea peretelui regional îmbunătățită la 1 lună. Descoperiri similare au fost obținute de Sen și colegii de muncă, [79] care au evaluat siguranța și eficacitatea nicorandilului oral ca adjuvant la managementul terapeutic de rutină la pacienții cu IAM. Ei au arătat că nicorandilul a fost sigur și bine tolerat în cazul IAM, fără o creștere a evenimentelor adverse în comparație cu martorii. Ei au arătat, de asemenea, o tendință spre o reducere a dezvoltării undelor Q la pacienții care se prezintă cu infarct subendocardic și o incidență redusă a aritmiilor în grupul tratat cu nicorandil. Ito și colegii [80] a investigat efectele perfuziei intravenoase de nicorandil la pacienții cu IAM supuși angioplastiei coronare primare. Ei au descoperit că nicorandilul intravenos în combinație cu angioplastia coronariană este asociat cu rezultate mai bune funcționale și în spital, comparativ cu angioplastia în monoterapie. Este de remarcat, totuși, că în contextul IAM, efectele cardioprotectoare ale nicorandilului sunt probabil legate de o îmbunătățire a perfuziei microvasculare mai degrabă decât de precondiționarea miocardică, așa cum sugerează frecvența mai mică a fenomenului de nereflux la pacienții tratați cu nicorandil decât la control. [78, 80]

Recent, Ishii și colegii [81] a demonstrat că nicorandil înainte de angioplastia coronariană exercită efecte farmacologice de dioprotecție a mașinii similare precondiționării ischemice

observată la pacienții cu angină pectorală prodromală. Autorii **265** au comparat efectele cardioprotectoare ale nicorandilului intravenos cu efectele de precondiționare ale anginei prodromale la pacienții cu IAM. În total, 368 de pacienți cu primul IAM care au suferit angioplastie coronariană au fost repartizați aleatoriu pentru a primi nicorandil 12 mg sau un placebo intravenos chiar înainte de angioplastia coronariană. Subiecții au fost repartizați în 1 din 4 grupuri: 52 de pacienți cu angină prodromală au primit placebo, 129 de pacienți fără angină prodromală au primit nicorandil, 56 de pacienți cu angină prodromală au primit nicorandil și 131 de pacienți fără angină prodromală au primit placebo. Insuficiența microvasculară coronariană după angioplastia coronariană a fost prevenită la frecvențe similare în grupurile cu angină prodromală și grupurile tratate cu nicorandil. Ratele de cinci ani pentru lipsa de evenimente cardiace majore au fost semnificativ mai mici în grupul fără angină prodromală care a primit placebo, comparativ cu celelalte trei grupuri. [81] La 5 ani, adăugarea de nicorandil intravenos la angioplastia coronariană primară a condus la o incidență mai mică a deceselor cardiovasculare sau a reinternelor pentru insuficiență cardiacă congestivă, precum și la diferite aspecte ale fluxului epicardic și ale funcției microvasculare în comparație cu placebo. [82]

Studiul J-WIND, prospectiv, simplu-orb, publicat recent, a randomizat 276 de pacienți cu IAM să primească nicorandil intravenos (0,067 mg/kg sub formă de bolus, urmat de 1,67 pg /kg pe minut ca perfuzie continuă de 24 de ore) și 269 aceeași doză de placebo. [83] La o urmărire mediană de 2,7 ani, nicorandilul intravenos nu a afectat dimensiunea fracției de ejecție a ventriculului stâng, deși administrarea orală de nicorandil în timpul urmăririi a crescut fracția de ejecție a ventriculului stâng între faza cronică și cea acută. [83]

Astfel, toate aceste studii oferă dovezi pentru siguranța și tolerabilitatea nicorandilului în cadrul IMA; în plus, ei sugerează că administrarea fie intravenoasă, fie orală a acestui medicament ca adjuvant la strategiile standard de reperfuzie îmbunătățește perfuzia microvasculară a miocardului ischemic și, prin urmare, poate îmbunătăți funcția ventriculară stângă.

Adenozină

S-a demonstrat că adenozina sau acadezina, un agent de reglare a adenozinei, conferă cardioprotecție în cadrul angioplastiei coronare și al chirurgiei cardiace, [20] dar nu a fost încă raportat niciun studiu clinic la pacienții cu angină instabilă. Astfel, o potențială exploatare terapeutică a precondiționării cu adenozină sau analogii săi în cadrul anginei instabile rămâne de investigat.

De remarcat, adenozina, pe lângă rolul său în precondiționarea ischemică miocardică, s-a dovedit că atenuează leziunile ischemie-reperfuzie la animale, prin inhibarea activării neutrofilelor, inhibarea formării radicalilor liberi de oxigen și îmbunătățirea funcției microvasculare, ducând la o reducere a dimensiunii infarctului și o îmbunătățire a funcției fluxului sanguin coronarian și ventriculului stâng. [84] Acest lucru a determinat investigarea potențialelor proprietăți cardioprotectoare ale adenozinei la pacienții cu IAM. Garratt și colegii de muncă [85] a investigat efectele adenozinei și lidocainei intravenoase la pacienții cu IAM supuși angioplastiei primare. Ei au descoperit că dozele moderate de adenozină pot fi administrate intravenos în acest cadru, fără risc inacceptabil de complicații și că, în comparație cu martorii istorici, pacienții tratați cu adenozină au avut infarcte mai mici la 6 săptămâni de urmărire. Aceste constatări au fost confirmate de un studiu multicentric, randomizat relativ mai mare (AMISTAD), conceput pentru a testa ipoteza că adenozina intravenoasă ca adjuvant la trombolize ar reduce dimensiunea infarctului miocardic. [86] Pacienții cu IAM anterior atribuit adenozinei au avut o reducere relativă de 67% a dimensiunii finale a infarctului, așa cum a fost evaluată prin tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT)

266 imagistica la 6 zile dupa infarct; cu toate acestea, nu a existat o reducere a dimensiunii finale a infarctului observată la pacienții cu infarct non-anterior și nici o dovadă de beneficiu în spital pentru morbiditate/mortalitate. [86] Totuși, studiile experimentale au arătat că efectul benefic al adenozinei asupra mărimii infarctului este remarcabil și consistent atunci când acest agent este administrat înainte de ocluzia coronariană și că este încă prezent, dar mai slab, când adenozina este administrată înainte de reperfuzie și neglijabil și inconsecvent când adenozina este administrată în timpul reperfuziei. [84, 87] Astfel, lipsa unui impact benefic evident al adenozinei asupra rezultatului clinic observată în studiul AMISTAD [86] poate fi cel puțin parțial datorată administrării întârziate de adenozină (după administrarea trombolitică) la aproximativ 50% dintre pacienți. Acest dezavantaj a fost depășit într-un

studiu mic randomizat recent la pacienții cu IAM supuși angioplastiei primare, în care adenozină intracoronară a fost administrată chiar înainte de dilatarea cu balon. [88] În acest studiu, de fapt, administrarea intracoronariană de adenozină a prevenit fenomenul de reflow no- 24 , a îmbunătățit funcția ventriculară și a fost asociată cu un curs clinic mai favorabil. [88]

AMISTAD-II [89] Studiul a evaluat efectul perfuziei intravenoase de 3 ore cu adenozină 50 sau 70 |ig/kg/minut sau placebo asupra rezultatelor clinice la 2118 pacienți cu IAM anterior în evoluție, care au primit tromboliza sau angioplastie primară. Obiectivul principal a fost o nouă insuficiență cardiacă congestivă care a început la mai mult de 24 de ore de la randomizare sau prima re-spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau decesul din orice cauză în decurs de 6 luni. Dimensiunea infarctului a fost măsurată la un subgrup de 243 de pacienți prin tomografie cu technețiu-99m sestamibi. [89] Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul primar între placebo și nici grupurile cu doze de adenozină cumulate sau, separat, grupurile cu doze de 50-|ig/kg/min și 70-|ig/kg/min. În special, grupul de adenozină combinată a avut tendința spre o dimensiune medie a infarctului mai mică în comparație cu grupul placebo. A fost observată o relație doză-răspuns cu dimensiunea mediană finală a infarctului: 11% la doza mare și 23% la doza mică, o constatare care s-a corelat cu mai puține evenimente clinice adverse. [89] În special, într-o analiză post-hoc, perfuzia de adenozină administrată ca adjuvant al terapiei de reperfuzie în primele 3,17 ore de debut al IAM anterior evolutiv a sporit supraviețuirea precoce și târzie și a redus punctul final clinic compozit al decesului sau insuficienței cardiace la 6 luni. [90] Deoarece limitarea majoră a acestui studiu a fost că dimensiunea eșantionului a fost prea mică pentru a confirma că reducerea observată legată de adenozină a punctului final clinic combinat a fost semnificativă din punct de vedere statistic, o investigație mai puternică a acestui medicament relativ sigur și ieftin ca terapie adjuvantă la reperfuzie este justificată pentru a demonstra dacă dimensiunea redusă a infarctului a fost atinsă cu o doză de supraviețuire mai mare în perfuzie fără evenimente.

În studiul ADMIRE randomizat, controlat cu placebo, administrarea unui agonist de adenozină cu afinitate mare pentru A_1 și A_2 receptorii, adică AMP579, administrați intravenos înainte de angioplastia primară a fost asociat cu o tendință către o dimensiune mai mică a infarctului și o salvare mai mare a miocardului la pacienții cu IM anterior. [91]

Recent, au fost raportate date de la Grupul de cercetare Multicentric Study of Perioperative Ischemia (McSPI) din studiul IREF. [92] Acest studiu a randomizat 2698 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (CABG) pentru a primi placebo sau acadezină prin perfuzie intravenoasă (0,1 mg/kg/min; 7 ore) și în soluție de cardioplegie (placebo sau acadezină; 5 |ig/mL) pentru a evalua siguranța și eficacitatea reducerii mortalității post-cadezină în rândul pacienților cu perfuzie lungă. MI. Tratamentul cu acadezină a redus mortalitatea de 4,3 ori, de la 27,8% la 6,5% (*P* = 0,006), beneficiul principal având loc în primele 30 de zile după IM. Beneficiul acadezinei a fost similar între diferitele subseturi, iar analiza multivariabilă a confirmat aceste constatări. [92] Acest studiu avansează cu succes conceptul de precondiționare ca terapie de la bancă până la pat. Cu toate acestea, sunt necesare studii clinice mari pentru a confirma efectele cardioprotectoare ale adenozinei (sau ale agoniștilor săi) în cazul sindroamelor coronariene acute.

STRATEGII EMERGENȚE PENTRU CARDIOPROTECȚIE

Precondiționare ischemică la distanță

O abordare mai adaptabilă și mai puțin invazivă a cardioprotecției ar putea fi realizată prin precondiționarea ischemică la distanță, prin care ischemia scurtă într-o regiune sau organ protejează țesutul sau organele îndepărtate de un episod susținut de ischemie. Przyklenk și colegii [93] a arătat că o scurtă ocluzie a arterei circumflexe ar putea reduce dimensiunea infarctului miocardic indus de ocluzia susținută ulterioară a arterei descendente anterioare stângi. Această noțiune a fost evaluată în continuare în studiile ulterioare care au sugerat că ischemia scurtă a țesutului noncardic, cum ar fi rinichiul, [94] intestinul, [95] sau mușchiul scheletic [96] ar putea proteja, de asemenea, miocardul împotriva unui IM ulterior. Precondiționarea ischemică de la distanță poate modifica, de asemenea, expresia genei miocardice prin reglarea în sus a genelor citoprotectoare și suprimarea genelor proinflamatorii care sunt potențial implicate în patogeneza leziunii de reperfuzie ischemică. [97] Mai mult, a fost folosit pentru a atenua leziunile miocardice într-un model porcin de intervenție chirurgicală de bypass de arteră coronariană [98] și la copiii supuși unei intervenții chirurgicale cardiace corective pentru boli cardiace congenitale. [99] Recent, Hausenloy și colegii săi au efectuat un studiu controlat randomizat, unic-orb, pe 57 de pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale CABG elective, repartizați fie unui grup de precondiționare ischemică la distanță, fie unui grup de control după inducerea anesteziei. [100] Precondiționarea ischemică de la distanță a constat în trei cicluri de 5 minute de ischemie a membrului superior drept, induse de un umflator automat de manșetă plasat pe braț și umflat la 200 mm Hg, cu o intervenție de 5 minute de reperfuzie timp în care manșeta a fost dezumflată, înainte de sosirea în laboratorul de cateterism coronarian pentru intervenție percutană. Precondiționarea ischemică de la distanță a redus semnificativ eliberarea globală a troponinei T serice la 6, 12, 24 și 48 de ore după intervenție chirurgicală. [100] Mai recent, un studiu randomizat de control pe 242 de pacienți supuși intervenției coronariene percutanate elective (ICP) a demonstrat că precondiționarea ischemică la distanță a redus eliberarea mediană de troponină I la 24 de ore după procedură, durerea toracică și deviația segmentului ST în timpul procedurii și rata evenimentelor adverse majore cardiace și cerebrale la 6 luni (Fig. 24-2). [101] Protecția a fost dependentă de timp, cel mai mare beneficiu fiind observat la cei cu timpi mai scurti de la manșetă la balon. [101] Acest studiu randomizat amplu a sugerat că precondiționarea ischemică la distanță, o procedură simplă, sigură, neinvazivă și ieftină , are potențialul de a afecta prognosticul pacienților cu boală coronariană stabilă tratați cu implantare de stent coronarian.

Ali și colegii au randomizat 82 de pacienți la repararea anevrismului de aortă abdominală cu precondiționare ischemică la distanță sau reparare (control) a anevrismului de aortă abdominală convențională și au evaluat incidența leziunilor miocardice și renale. [102] Două cicluri de clampare încrucișată intermitentă a arterei iliace comune cu 10 minute de ischemie urmată de 10 minute de reperfuzie au servit drept stimul de precondiționare ischemică la distanță. Precondiționarea ischemică de la distanță a redus cu 27% incidența leziunii miocardice (în termeni de eliberare a troponinei I cardiace) și a insuficienței renale (evaluată prin nivelurile creatininei serice) cu 23%, independent de alte covariabile. [102]

Aceste date indică cu tărie că precondiționarea la distanță poate conferi protecție miocardică, justificând astfel necesitatea unor studii clinice ample care investighează utilizarea de la distanță.

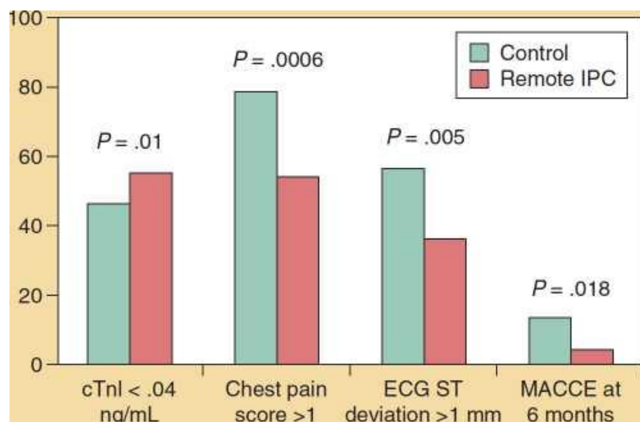


FIGURA 24-2 Incidența cTnI plasmatică < 0,04 ng/mL, disconfort toracic, deviație ECG a segmentului ST și evenimente cardiace și cerebrale adverse majore (MACCE) la 6 luni după intervenția coronariană percutanată electivă în rândul pacienților randomizați pentru a primi precondiționare ischemică la distanță (IPC, n = *8*) . *(De la Hoole SP Heck PM, Sharpies L, et al: Cardiac remote preconditioning in coronary stenting (CRISP Stent) study. A prospective, randomized, control trial. Circulation 2009;110:820-827.)*

precondiționare în alte situații în care este de așteptat ischemia miocardică, cum ar fi chirurgia cardiacă la adulți și la copii. [103]

Postcondiționare

Deși reperfuzia coronariană promptă este o piatră de temelie pentru tratamentul IAM, restabilirea acută a fluxului sanguin la nivelul miocardului are potențialul de a exacerba leziunile cauzate de cea prezentă la sfârșitul ischemiei. Leziunea de reperfuzie compensează potențial salvarea optimă a miocardului obținută în timpul intervenției chirurgicale cardiace, PCI sau transplantului cardiac.

Strategiile timpurii de atenuare a leziunilor de reperfuzie au aplicat concepte derivate din chirurgia cardiacă, în care protejarea miocardului de leziunea de ischemie-reperfuzie a fost un pilon al strategiei operatorii. [104] Strategiile cardioprotectoare chirurgicale au fost centrate pe modificarea condițiilor de reperfuzie (bypass cardiopulmonar, presiunea reperfuzatului, pulsatilitatea, temperatura) sau a compoziției reperfuzatului (pH, osmolalitate, substraturi precum glucoza, aminoacizi și medicamente adjuvante) pentru a reduce dimensiunea infarctului după o perioadă fixă de ischemie. [105]

O observație critică timpurie a fost că afectarea reperfuziei ar putea fi modificată prin inițierea lentă și progresivă a refluxului (denumită *postcondiționare). [106,107]* Această teorie a postcondiționării a apărut din simpla aplicare a precondiționării, sugerată de Zhi-Qing Zhao cu mai bine de un deceniu în urmă, prin mutarea „stimulului" de precondiționare la începutul reperfuziei și, prin urmare, modificând în mod aparent reperfuzia.

Experimentele inițiale în care mai multe cicluri de reperfuzie de 5 minute și ocluzie coronariană de 5 minute au precedat reperfuzia completă nu au reușit să reducă dimensiunea infarctului. Experimentele au fost încheiate și conceptul a fost depozitat timp de aproape 10 ani. Cercetările privind leziunea de reperfuzie s-au maturizat în acest interval și s-a constatat că multe reacții au avut loc rapid după debutul reperfuziei. Acestea sunt după cum urmează: (1) Oxidanții au fost generați în câteva minute de la reperfuziunea [108]; (2) neutrofilele au fost activate și au aderat la endoteliul vascular coronar; (3) afectarea endoteliului vascular coronarian s-a agravat pe măsură ce reperfuzia a continuat [109]; și (4) dishomeostaza calciului a cauzat deteriorarea rapidă a structurilor celulare. [110] Natura rapidă a acestor declanșatori de reperfuzie a reînviat conceptul de postcondiționare și a condus la compresia algoritmului de postcondiționare de la câteva minute din fiecare ciclu de ocluzie-reperfuzie la secunde (30 de secunde la câini până la 10 secunde la șobolani și șoareci). Studiile experimentale au demonstrat că această reperfuzie progresivă și intermitentă poate reduce dimensiunea infarctului, poate restabili funcția contractilă postischemică, poate scădea edemul în zona cu risc și poate evita defectele fluxului sanguin caracterizate ca răspuns *fără reflux* . [106, 111] Postcondiționarea atenuează declanșatorii multipli ai leziunii de reperfuzie, inclusiv oxidanții, citokinele proinflamatorii, neutrofilele și regulatorii proapoptotici și reduce deteriorarea nu numai la cardiomiocite, reducând dimensiunea infarctului și apoptoza, dar și endoteliul vascular coronarian.

Postcondiționarea s-a dovedit a fi eficientă la toate speciile testate, cu posibila excepție a porcilor. [107] Aplicarea sa la pacienții care se prezentau pentru ICP în timpul IMA a fost sugerată în implicații pentru mai multe publicații experimentale , dar imediat au fost ridicate întrebări cu privire la potențiala leziune a arterei coronare țintă de la umflarea repetă a balonului, posibila dislocare a materialului ateromatos sau disecția arterei coronare.

Recent, Staat și colegii [112] a testat conceptul de postcondiționare la oameni. Treizeci de pacienți, supuși angioplastiei coronariene pentru IAM în curs de desfășurare au fost înrolați în acest studiu prospectiv, randomizat, multicentric. Pacienții au fost repartizați aleatoriu fie unui grup de control, fie unui grup de postcondiționare. După reperfuzie prin stentare directă, subiecții de control nu au suferit nicio intervenție suplimentară, în timp ce postcondiționarea a fost efectuată în decurs de 1 minut de la reflux prin patru episoade de umflare de 1 minut și deumflare de 1 minut a balonului de angioplastie. Eliberarea de creatin kinaza a fost semnificativ redusă în postcondiționare în comparație cu grupul de control, cu o reducere cu 36% a dimensiunii infarctului. De asemenea, gradul de blush miocardic, un marker al reperfuziei miocardice, a fost semnificativ crescut la subiecții postcondiționați comparativ cu subiecții de control. [112] În special, grupul postcondiționat a prezentat o creștere semnificativă cu 7% a fracției de ejecție a ventriculului stâng, comparativ cu controlul la 1 an. [113] Acest studiu a sugerat mai întâi că postcondiționarea prin angioplastie coronariană protejează inima umană în timpul IMA și a susținut ideea că deteriorarea reperfuziunii este mai degrabă o entitate clinică decât o curiozitate de laborator.

Studii recente au oferit perspective mecaniciste în protecția cardio, care arată că acum este posibil să se protejeze miocardul reperfuzat prin activarea căilor de semnalizare a kinazei de prosurvival (calea kinazei de salvare a leziunilor de reperfuzie). [114] Atât precondiționarea, cât și postcondiționarea activează aceleași căi cheie, care includ fosfatidilinozitol 3-kinaza-Akt și kinaza reglată de semnal extracelular. [114, 115] În amonte poate fi activarea receptorilor cuplati cu proteina G, iar numeroasele evenimente din aval includ fosforilări cheie ale sintetazei de oxid nitric endotelial și inhibarea promotorilor apoptozei. [114, 115] Agenți farmacologici, cum ar fi peptida asemănătoare glucagonului 1, eritropoietina, atorvastatina și peptida natriuretică atrială, [116] toate acestea reduc dimensiunea infarctului prin activarea acestor căi enzimatice, sunt examinate în studii de dovadă a conceptului la pacienții cu IAM care suferă de angioplastie coronariană.

Ca și în cazul precondiționării ischemice, căile de protecție activate prin postcondiționare par să convergă spre mitocondrii, în special prin inhibarea deschiderii porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale. [117] Mai mult decât atât, efectul protector al postcondiționării poate fi direct sau suplimentar legat de efecte antiinflamatorii sau antioxidante benefice, niveluri extracelulare scăzute de metaboliți nocivi, cum ar fi protoni și lactat, sau eliminarea întârziată a adenozinei, un mediator bine stabilit al precondiționării. [118] În acest sens, un studiu recent [119] a demonstrat pentru prima dată la oameni că postcondiționarea la distanță [120, 121] și precondiționarea împărtășesc asemănări mecanice, cu pro-

 tecția fiind dependentă de K ATP activarea canalului, în prevenirea leziunilor de ischemie-reperfuzie endotelială.

Vor fi necesare studii clinice mari pentru a se asigura că aceste noi strategii cardioprotectoare îmbunătățesc rezultatele clinice la pacienții cu IAM. Astfel de noi strategii cardioprotective pot beneficia, de asemenea, de pacienții care suferă leziuni de reperfuzie acută de ischemie miocardică în timpul grefei de bypass coronarian sau a unei intervenții chirurgicale de transplant cardiac și a pacienților care supraviețuiesc unui stop cardiac.

CONCLUZII

Mai multe linii de dovezi indică faptul că adaptarea miocardului la ischemie observată în timpul studiilor in vitro pe trabecule atriale umane și în diferite cadre clinice se datorează în principal precondiționării ischemice și este, cel puțin parțial, mediată de stimularea receptorilor de adenozină și de deschiderea K ATP. canale. Aceste constatări sugerează că la pacienții cu risc crescut de infarct miocardic (adică, pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic recent, medicamentele despre care se
24 știe că determină această formă endogene de protecție ar putea avea un rol terapeutic relevant. În acest sens, un prim studiu clinic efectuat la pacienții cu angină instabilă arată că nicorandilul, în plus față de terapia antianginoasă maximă standard, are ca rezultat o reducere semnificativă a incidenței miocardice și a incidenței epichemice. tahiaritmii [75] Cu toate acestea, nu este disponibil până în prezent niciun alt studiu clinic de amploare care să evalueze rolul cardioprotector al agenților mimetici de precondiționare la pacienții cu angină instabilă. Pe lângă agenții mimetici de precondiționare, cum ar fi adenozina și nicorandil, o altă abordare terapeutică promițătoare a cardioprotecției la pacienții cu angină instabilă poate fi utilizarea inhibitorilor schimbului de sodiu/hidrogen (de exemplu, cariporidă și eniporidă), recent dovedit a fi cardioprotector în studiile experimentale [122-124.] și în cadrul clinic al sindroamelor coronare acute și al chirurgiei cardiace. [125-128] Mecanismele prin care acționează inhibitorii schimbului de sodiu/hidrogen, implică o scădere a afluxului de sodiu în celulele ischemice. Acest lucru inhibă în cele din urmă schimbul de sodiu cu calciu. Se crede că supraîncărcarea cu calciu a celulei miocardice duce la perturbarea majoră a metabolismului și la perturbarea arhitecturală, inclusiv formarea necrozei de tip bandă de contracție și precipitarea granulelor de fosfat de calciu în mitocondrii.

La pacienții cu IAM, noile strategii de cardioprotecție (de exemplu, postcondiționare) și agenții farmacologici administrați după debutul ischemiei coronariene pot fi adjuvanți utili la tratamentul de reperfuzie dacă reduc leziunea de reperfuzie. [129] În acest sens, atât deschizătorii de canale K ATP , cât și adenozina s-au dovedit a fi cardioprotectoare (probabil independent de efectele lor de precondiționare-mimetice), în special atunci când sunt administrate chiar înainte de reperfuzie, făcând astfel această abordare fezabilă în principal în cadrul angioplastiei coronariene primare. [80, 81, 88, 89]

REFERINȚE

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Precondiționare cu ischemie: O întârziere a leziunii celulare letale în miocardul ischemic. Circulation 1986;74:1124-1136.
2. Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, et al: Ischemic preconditioning: Present positions and future directions. Cardiovasc Res 1998;37:21-33.
3. Shiki K, Hearse DJ: Precondiționarea miocardului ischemic: aritmii induse de reperfuzie. Am J Physiol 1987;253:H1470-H1476.
4. Cohen MV, Liu GS, Downey JM: Precondiționarea cauzează o mișcare îmbunătățită a peretelui, precum și infarcte mai mici după ocluzia coronariană tranzitorie la iepuri. Circulation 1991;84:341-349.
5. Cohen MV, Baines CP, Downey JM: Precondiționare ischemică: de la receptorul de adenozină la canalul KATP . Annu Rev Physiol 2000;62:79-109.
6. Gross GJ, Peart JN: Canalele KATP și precondiționarea miocardică: o actualizare. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H921-H930.
7. O'Rourke B: Canalele KATP MIOCARDICE ÎN PRECONDIȚIONARE. Circ Res 2000;87: 845-855.
8. Yellon DM, Baxter GF: O „a doua fereastră de protecție" sau un fenomen de precondiționare întârziată: Orizonturi viitoare pentru protecția miocardică? J Mol Cell Cardiol 1995;27:1023-1034.
9. Bolli R: Faza târzie a precondiționării. Circ Res 2000;87:972-983.
10. Vegh A, Papp JG, Parrat JR: Prevenirea prin dexametazonă a efectelor antiaritmice marcate ale precondiționării induse la 20 de ore după stimularea cardiacă rapidă. Br J Pharmacol 1994;113:1081-1082.
11. Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA și colab.: Precondiționare tardivă împotriva asomării miocardice : un mecanism de protecție endogen care conferă rezistență la disfuncția postischemică la 24 de ore după ischemia scurtă la porcii conștienți. J Clin Invest 1995;95:388-403.
12. Carr CS, Hill RJ, Masamune H, și colab.: Dovezi pentru un rol atât pentru receptorii A1, cât și pentru A3 în protecția mușchiului atrial uman izolat împotriva ischemiei simulate. Cardiovasc Res 1997;36:52-59.
13. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM: Precondiționarea ischemică la om implică protein kinaza C și canalul K+ dependent de ATP? Studii ale funcției contractile după ischemie simulată într-un model atrial in vitro. Circ Res 1995;77:1030-1035.
14. Cleveland JC, Meldrum DR, Cain BS și colab.: Agenții hipoglicemici orali sulfoniluree previn precondiționarea ischemică în miocardul uman. Două paradoxuri revăzute. Circulation 1997;96:29-32.
15. Morris SD, Yellon DM: Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei potențează precondiționarea prin activarea receptorului bradikininei B2 în inima umană. J Am Coll Cardiol 1997;29:1599-1606.
16. SOLVD (Study of Left Ventricular Dysfunction): Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracțiuni reduse de ejecție a ventriculului stâng. N Engl J Med 1992;327:685-691.
17. SAVE (Supraviețuire și mărire ventriculară): Efectele captoprilului asupra evenimentelor ischemice după infarctul miocardic. Circulation 1994;90:1731-1738.
18. GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico III): Efectele lisinoprilului și trinitratului de glicerină transdermică individual și împreună asupra mortalității la 6 săptămâni și a funcției ventriculare după infarct miocardic acut. Lancet 1994;343:1115-1122.
19. ISIS-4 (Al patrulea studiu internațional al supraviețuirii infarctului): un studiu factorial randomizat care evaluează captopril oral precoce, mononitrat oral și sulfat de magneziu intravenos la 58.050 de pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut. Lancet 1995; 345:669-685.
20. Tomai F, Crea F, Chiariello L, et al: Ischemic preconditioning in humans. Circulation 1999;100:559-563.
21. Yellon DM, Dana A: Fenomenul de precondiționare. Un instrument pentru om de știință sau o realitate clinică? Circ Res 2000;87:543-550.
22. Yellon DM, Baxter GF: Protejarea miocardului ischemic și reperfuzat în infarctul miocardic acut: vis îndepărtat sau realitate aproape? Heart 2000;83:381-387.
23. Nakano A, Cohen MV, Downey JM: Precondiționare ischemică. De la mecanisme de bază la aplicații clinice. Pharmachol Ther 2000;86:263-275.
24. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, și colab., pentru investigatorii TIMI 4: angina pectorală anterioară se modifică în rezultatul spitalicesc în TIMI 4. O corelație clinică cu precondiționarea? Circula tion 1995;91:37-47.
25. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, et al: angina preinfarctivă ca predictor al trombolizei coronariene mai rapide la pacienții cu infarct miocardic acut. N Engl J Med 1996;334:7-12.
26. Ishihara M, Sato H, Tateishi H și colab.: Implicații ale anginei pectorale prodromale în infarctul miocardic acut peretelui anterior: constatări angiografice acute și prognostic pe termen lung. J Am Coll Cardiol 1997;30:970-975.
27. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, et al: Atenuarea consumului crescut de oxigen miocardic regional în timpul exercițiului ca o cauză majoră a fenomenului de încălzire. J Am Coll Cardiol 1993;21:1597-1604.
28. Tomai F, Crea F, Danesi A, et al: Mechanisms of the warm-up phenomenon. Eur Heart J 1996;17:1022-1027.
29. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al: Precondiționarea ischemică în timpul angioplastiei coronariene este prevenită de glibenclamid, un blocant selectiv al canalelor K+ sensibil la ATP. Tiraj 1994;90:700-705.
30. Tomai F, Danesi A, Ghini AS, et al: Blocarea canalelor K+ sensibile la ATP previne fenomenul de încălzire. Eur Heart J 1999;20:196-202.
31. Ovunc K: Efectele glibenclamidei, un blocant al canalului KATP , asupra fenomenului de încălzire la pacienții diabetici de tip II cu angină pectorală stabilă cronică. Clin Cardiol 2000;23:535-539.
32. Correa SD, Schaefer S: Blocarea canalelor KATP cu glibenclamidă nu elimină precondiționarea în timpul ischemiei la cerere. Am J Cardiol 1997;79:75-78.
33. Bogaty P, Kingma JG, Robitaille M, et al: Atenuarea ischemiei miocardice cu exerciții repetate la subiecții cu angină cronică stabilă. Relația cu contractilitatea miocardică, intensitatea efortului și canalul de potasiu sensibil la adenozin trifosfat. J Am Coll Cardiol 1998;32:1665-1671.
34. Bogaty P, Kingma JG, Guimon J și colab.: Constatări imagistice de perfuzie miocardică și rolul adenozinei în fenomenul anginei de încălzire. J Am Coll Cardiol 2001;37:463-469.
35. Tomai F, Crea F, Danesi A, et al: Effects of A 1 adenozin receptor blockade on the warm-up phenomenon. Cardiologia 1997;42:385-392.
36. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H și colab.: Modificări în umplerea colaterală imediat după ocluzia controlată a arterei coronare de către un balon de angioplastie la om. J Am Coll Cardiol 1985;5:587-592.
37. Cohen M, Rentrop KP: Limitarea ischemiei miocardice prin circulația colaterală în timpul ocluziei subite a arterei coronare controlate la subiecții umani: un studiu prospectiv. Circulation 1996;74:469-476.
38. Tomai F, Crea F, Gaspardone A și colab: Determinanți ai ischemiei miocardice în timpul angioplastiei coronariene transluminale percutanate la pacienții cu

39. îngustarea unei singure artere coronare și angina pectorală stabilă sau instabilă. Am J Cardiol
1994;74:1089-1094.
El-Tamini H, Davies GT, Sritara P, et al: Constricția inadecvată a vaselor coronare mici ca posibilă cauză
40. a unui test de efort pozitiv la începutul angioplastiei coronariene cu succes. Circulation 1991;84:2307-
2312.
Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG și colab.: Adaptarea la ischemie în timpul angioplastiei coronariene
41. transluminale percutanate. Caracteristici clinice, hemodinamice și metabolice . Tiraj 1990;82:2044-2051.
Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans JM și colab: Aminofilina inhibă adaptarea la ischemie în timpul
angioplastiei. Rolul adenozinei în precondiționarea ischemică. Eur Heart J 1996;17:539-544.
42. Tomai F, Crea F, Gaspardone A și colab.: Efectele blocării receptorului A1 de adenozină de către
bamifilină asupra precondiționării ischemice în timpul angioplastiei coronariene. Eur Heart J
1996;17:846-853.
43. Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M și colab.: Precondiționarea miocardului uman cu adenozină în timpul
angioplastiei coronariene. Tiraj 1997;95:2500-2507.
44. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al: Phentolamina previne adaptarea la ischemie în timpul angioplastiei
coronariene. Rolul receptorilor adrenergici în precondiționarea ischemică . Circulation 1997;96:2171-
2177.
45. Tomai F: Precondiționarea ischemică în timpul angioplastiei coronariene. În: Marber MS, Yellon DM
(eds): Ischemia: Preconditioning and Adaptation. Oxford, Marea Britanie: UCL Molecular Pathology
Series, BIOS Scientific Publishers Limited, 1996, pp 163-185.
Kyriakidis MK, Petropoulakis PN, Tentolouris CA și colab.: Relația dintre modificările fluxului sanguin
al arterei coronare contralaterale și extinderea și funcția angiografică a vaselor colaterale recrutabile care
46. decurg din această arteră în timpul ocluziei coronare cu balon. J Am Coll Cardiol 1994;23:869-878.
Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, et al: Este dezvoltarea toleranței miocardice la ischemia repetată la
oameni din cauza precondiționării sau a recrutării colaterale? J Am Coll Cardiol 1999;33:1027-1035.
47. Tomai F, Crea F, Gioffre PA: Precondiționare, recrutare colaterală și adenozină (scrisoare). J Am Coll
Cardiol 2000;35:259-260.
Shattock MJ, Lawson CS, Hearse DJ și colab: Caracteristici electrofiziologice ale precondiționării
48. ischemice repetitive în inima de porc. J Mol Cell Cardiol 1996; 28:1339-1347.
Cohen MV, Yang X, Downey JM: Atenuarea supradenivelării segmentului ST în timpul ocluziilor
49. coronariene repetitive reflectă cu adevărat protecția precondiționării ischemice și nu este un epifenomen.
Basic Res Cardiol 1997;92:426-434.
Birincioglu M, Yang XM, Critz SD și colab: Tensiunea segmentului ST în timpul ocluziei coronare
50. secvențiale este un marker nesigur al precondiționării. Am J Physiol 1999; 277:H2435-H2441.
Tomai F, Crea F, Gaspardone A și colab: Efectele naloxonei asupra precondiționării ischemice
miocardice la om. J Am Coll Cardiol 1999;33:1863-1869.
51. Riksen NP, Zhou Z, Oyen WJ și colab: Cofeina previne protecția în două modele umane de
precondiționare ischemică. J Am Coll Cardiol 2006;48:700-707.
Leesar MA, Jneid H, Tang XL, Bolli R: Pretratamentul cu enalaprilat intracoronar protejează miocardul
52. uman în timpul angioplastiei coronariene percutanate. J Am Coll Cardiol 2007;49:1607-1610.
Xenopoulos NP, Leesar M, Bolli R: Morfina imită precondiționarea ischemică în miocardul uman în
53. timpul PTCA. J Am Coll Cardiol 1998;31(Suppl. A):65 A.
Leesar MA, Stoddard MF, Manchikalapudi S și colab.: Precondiționarea indusă de bradikinină la
54. pacienții supuși angioplastiei coronariene. J Am Coll Cardiol 1999;34: 639-650.
Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B și colab: Acțiunea întârziată de precondiționare-mimetică a
nitroglicerinei la pacienții supuși angioplastiei coronariene. Tiraj 2001;103: 2935-2941.
55. Jneid H, Chandra M, Alshaher M și colab: Acțiuni întârziate de precondiționare-mimetice ale
nitroglicerinei la pacienții supuși testelor de toleranță la efort. Tiraj 2005; 111:2565-2571.
56. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB: Precondiționarea miocardului uman. Lancet 1993;342:276-
277.
Perrault LP, Menasche P, Bel A și colab.: Precondiționarea ischemică în chirurgia cardiacă. Un cuvânt
57. de precauție. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1378-1386.
Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM și colab: Precondiționarea ischemică reduce eliberarea
troponinei T la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian. Heart 1997;77:314-
58. 318.
Mentzer RM, Rahko PS, Molina-Viamonte V, et al: Siguranța, toleranța și eficacitatea adenozinei ca
aditiv la cardioplegia sângelui la om în timpul intervenției chirurgicale de bypass coronarian. Am J
59. Cardiol 1997;79(12A):38-43.
Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Corvera JS și colab: Adenozina în protecția miocardică în chirurgia
60. cardiacă on-pump și off-pump. Ann Thorac Surg 2003;75:S691-S699.
Vaage J, Valen G: Precondiționare și chirurgie cardiacă. Ann Thorac Surg 2003;75:S709-S714.
61. Menasche P, Jamieson WRE, Flameng W, și colab.: Acadesine: Un nou medicament care poate
îmbunătăți protecția miocardică în bypass-ul arterei coronare (CABG). J Thorac Cardiovasc Surg
1995;110:1096-1106.
62. Wei M, Wang X, Kuukasjarvi P, et al: Bradykinin preconditioning in coronary artery bypass grafting.
Ann Thorac Surg 2004;78:492-497.
Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, et al: Impactul benefic al isofluranului în timpul intervenției
63. chirurgicale de bypass coronarian pe eliberarea troponinei I. G Ital Cardiol 1999;29: 1007-1014.
Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai F, et al: Recuperarea contractilității LV la om este îmbunătățită prin
64. administrarea preischemică de enfluran. Ann Thorac Surg 1999; 68:112-118.
Belhomme D, Peynet J, Louzy M și colab.: Dovezi pentru precondiționarea de către izofluran în chirurgia
de bypass a arterei coronare. Tiraj 1999;100(suppl II):II 340 II 344.
65. 70. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, et al: Isofluranul optimizează protecția miocardică în
timpul bypass-ului cardiopulmonar? J Cardiothorac Vasc Anesth 2001;15: 418-421.
71. De Hert SG, Turani F, Mathur S, et al: Cardioprotection with volatile anesthesis: Mechanisms
66. and clinical implications. Anesth Analg 2005;100:1584-1593.
72. Mulcahy R, Al Awadhi AH, de Buitleor M, et al: Istoria naturală și prognosticul anginei instabile.
67. Am Heart J 1985;109:753-758.
73. Tsuchida A, Thompson R, Olsson RA și colab.: Efectul anti-infarct al unui agonist selectiv al
adenozinei A1 este diminuat după perfuzia prelungită, la fel ca efectul cardioprotector al precondiționării
68. ischemice în inima de iepure. J Mol Cell Cardiol 1994; 26:303-311.
74. Dana A, Baxter GF, Walker JM și colab.: Prelungirea fazei întârziate a protecției miocardice:
activarea repetitivă a receptorului de adenozină A 1 menține miocardul iepurelui într-o stare
69. precondiționată. J Am Coll Cardiol 1998;31:1142-1149.
75. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM: Cardioprotecție prin deschiderea canalului KATP în angina
instabilă. Este aceasta o manifestare clinică a precondiționării miocardice? Rezultatele unui studiu
randomizat cu nicorandil. Eur Heart J 1999;20:51-57.
76. Kim JH, Jeong MH, Yun KH și colab.: Efectele protectoare miocardice ale nicorandilului în timpul
intervenției coronariene percutanate la pacienții cu angină instabilă. Circ J 2005; 69:306-310.
77. Opie LH: Precondiționare: Nu avem nevoie de mai multe experimente, deoarece cunoștințele noastre actuale ne permit deja să dezvoltăm agenți farmacologici. Basic Res Cardiol 1997;92(suppl 2):46-47.
78. Sakata Y, Kodama K, Komamura K și colab.: Efectul salutar al administrării adjuvante de nicorandil intracoronar asupra restabilirii fluxului sanguin miocardic și îmbunătățirea funcțională la pacienții cu infarct miocardic acut. Am Heart J 1997; 133:616-621.
79. Sen S, Neuss H, Berg G și colab: Efecte benefice ale nicorandilului în infarctul miocardic acut: un studiu pilot de siguranță dublu orb, controlat cu placebo. Br J Cardiol 1998;5:208-220.
80. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K și colab.: Nicorandilul intravenos poate păstra integritatea microvasculară și viabilitatea miocardică la pacienții cu infarct miocardic reperfuzat al peretelui anterior. J Am Coll Cardiol 1999;33:654-660.
81. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M și colab.: Efectul nicorandilului intravenos și al anginei pectorale preexistente asupra rezultatelor pe termen scurt și lung la pacienții cu un prim infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST. Am J Cardiol 2007;99:1203-1207.
82. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M și colab: Impactul unei singure administrări intravenoase de nicorandil înainte de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST. Tiraj 2005;112:1284-1288.
83. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al: investigatorii J-WIND. Peptida natriuretică atrială umană și nicorandil ca adjuvanți la tratamentul de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut (J-WIND): Două studii randomizate. Lancet 2007;370:1483-1493.
84. Sommerschild HT, Kirkeboen KA: Adenozina și cardioprotecția în timpul ischemiei și reperfuziei - o privire de ansamblu. Acta Anesthesiol Scand 2000;44:1038-1055.
85. Garratt KN, Holmes DR, Molina-Viamonte V, și colab: Adenozină și lidocaină intravenoasă la pacienții cu infarct miocardic acut. Am Heart J 1998; 136:196-204.
86. Mahaffey KH, Puma JA, Barbagelata NA și colab: Adenozina ca adjuvant la terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo: Studiul privind infarctul miocardic acut al adenozinei (AMISTAD). J Am Coll Cardiol 1999;34:1711-1720.
87. Miura T, Tsuchida A: Adenozina și precondiționarea revizuite. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;26:92-99.
88. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P și colab: Efecte benefice ale adenozinei intracoronare ca adjuvant la angioplastia primară în infarctul miocardic acut. Tiraj 2000;101:2154-2159.
89. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, anchetatori AMISTAD-II: Un studiu multicentric randomizat, dublu orb, controlat cu placebo al adenozinei ca adjuvant la reperfuzie în tratamentul infarctului miocardic acut (AMISTAD-II). J Am Coll Cardiol 2005;45:1775-1780.
90. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ și colab.: Impactul timpului până la terapie și al modalității de reperfuzie asupra eficacității adenozinei în infarctul miocardic acut: studiul AMISTAD-2. Eur Heart J 2006;27:2400-2405.
91. Kopecky SL, Aviles RJ, Bell MR, și colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doze care măsoară efectul unui agonist de adenozină asupra reducerii dimensiunii infarctului la pacienții supuși angioplastiei coronariene transluminale percutanate primare: studiul ADMIRE (AmP579 Mycardial Delivery for Infarction REODUCTION). Am Heart J 2003;146:146-152.
92. Mangano DT, Miao Y, Tudor IC, et al: Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; Fundația pentru cercetare și educație în ischemie (IREF). Infarct miocardic post-reperfuzie: îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung folosind reglarea adenozinei cu acadezină. J Am Coll Cardiol 2006;48:206-214.
93. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M și colab: „Precondiționarea” ischemică regională protejează miocardul virgin la distanță de ocluzia coronariană susținută ulterioară. Circula tion 1993;87:893-899.
94. Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM: Ischemia renală precondiții miocard: rolul receptorilor de adenozină și canalele de potasiu sensibile la ATP. Am J Physiol 1998;275:H1542-H1547.
95. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, et al: Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. Tiraj 1996;94:2193-2200.
96. Addison PD, Neligan PC, Ashrafpour H și colab.: Precondiționarea ischemică la distanță neinvazivă pentru protecția globală a mușchilor scheletici împotriva infarctului. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H1435-H1443.
97. Konstantinov IE, Arab S, Li J, et al: Stimulul de precondiționare ischemică la distanță modifică expresia genelor în miocardul șoarecelui. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:1326-1332.

98. Kharbanda RK, Li J, Konstantinov IE, et al: Precondiționarea ischemică la distanță protejează împotriva leziunilor tisulare induse de bypass-ul cardiopulmonar: un studiu preclinic. Heart 2006;92:1506-1511.
99. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE și colab.: Studiu controlat randomizat al efectelor precondiționării ischemice la distanță asupra copiilor supuși unei intervenții chirurgicale cardiace: Prima aplicare clinică la om. J Am Coll Cardiol 2006;47:2277-2282.
100. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V și colab.: Efectul precondiționării ischemice la distanță - asupra leziunii miocardice la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass de arteră coronariană: un studiu controlat randomizat. Lancet 2007;370:575-579.
101. Hoole SP, Heck PM, Sharples L și colab.: Studiu privind precondiționarea cardiacă la distanță în stentarea coronariană (CRISP Stent). Un studiu prospectiv, randomizat, de control. Tiraj 2009;119:820-827.
102. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E și colab.: Precondiționarea ischemică la distanță reduce leziunile miocardice și renale după repararea electivă a anevrismului de aortă abdominală: un studiu controlat randomizat. Circulație. 2007;116(11 Suppl):l98-I105.
103. Kloner RA: Aplicarea clinică a precondiționării ischemice la distanță. Tiraj 2009;119:776-778.
104. Buckberg GD: Protecția miocardică: o privire de ansamblu. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1993;5:98-106.
105. Vinten-Johansen J, Edgerton TA, Howe HR și colab.: Recuperare funcțională imediată și evitarea leziunii de reperfuzie cu revascularizarea chirurgicală a ocluziei coronariene pe termen scurt. Circulation 1985;72:431-439.
106. Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD și colab.: Condiții de reperfuzie: importanța asigurării reperfuziei blânde versus bruște în timpul ameliorării ocluziei coronariene. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:613-620.
107. Vinten-Johansen J, Yellon DM, Opie LH: Postcondiționare: O procedură simplă, aplicabilă clinic pentru a îmbunătăți revascularizarea în infarctul miocardic acut. Circula tion 2005;112:2085-2088.
108. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML: Măsurarea directă a radicalilor liberi generați în urma reperfuziei miocardului ischemic. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84: 1404-1407.
109. Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ și colab.: Cursul în timp al disfuncției endoteliale și a leziunii miocardei în timpul ischemiei și reperfuziei miocardice la pisică. Circulation 1990;82:1402-1412.
110. Piper HM, Schafer AC: Primele minute de reperfuzie: O fereastră de oportunitate pentru cardioprotecție. Cardiovasc Res 2004;61:365-371.
111. Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, et al: Reperfuzia treptată reduce dimensiunea infarctului și leziunea endotelială, dar crește acumularea de neutrofile. Ann Thorac Surg 1997;64: 1099-1107.
112. Staat P, Rioufol G, Piot C și colab.: Postcondiționarea inimii umane. Tiraj 2005;112:2143-2148.
113. Thibault H, Piot C, Staat P și colab.: Beneficiul pe termen lung al postcondiționării. Tiraj 2008;117:1037-1044.
114. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM: Postcondiționare: O formă de „ reperfuzie modificată" protejează miocardul prin activarea căii fosfatidilinozitol 3-kinazei-Akt. Circ Res 2004;95:230 -232.
115. Yang XM, Proctor JB, Cui L și colab.: Ocluziile coronariene multiple și scurte în timpul reperfuziei timpurii protejează inimile de iepure țintind căile de semnalizare celulară. J Am Coll Cardiol 2004;44:1103-1110.
116. Hausenloy DJ, Yellon DM: Noi direcții pentru protejarea inimii împotriva leziunilor de reperfuzie prin ischemie: țintirea căii kinazei de salvare a leziunilor de reperfuzie (RISK). Cardiovasc Res 2004;61:448-460.
117. Crisostomo PR, Wairiuko GM, Wang M, et al: Precondiționare versus postcondiționare : Mecanisme și potențiale terapeutice. J Am Coll Surg 2006;202:797-812.
118. Yellon DM, Hausenloy DJ: Leziune de reperfuzie miocardică. N Engl J Med 2007; 357:1121-1135.
119. Loukogeorgakis SP, Williams R, Panagiotidou AT și colab.: Ischemia tranzitorie a membrelor induce precondiționarea și postcondiționarea la distanță la oameni printr-un mecanism dependent de canal K (ATP). Tiraj 2007;116:1386-1395.
120. Hausenloy DJ, Yellon DM: Povestea în evoluție a „condiționării" pentru a proteja împotriva ischemiei miocardice acute-leziuni de reperfuzie. Heart 2007;93:649-651.
121. Andreka G, Vertesaljai M, Szantho G și colab.: Postcondiționarea ischemică la distanță protejează inima în timpul infarctului miocardic acut la porci. Heart 2007;93:749-752.
122. Bugge E, Munch-Ellingsen J, Ytrehus K: Dimensiunea redusă a infarctului în inima de iepure in vivo de etilizopropil-amilorid. Un rol pentru schimbul Na^+/H^+. Basic Res Cardiol 1996;91:203-209.
123. Gumina RJ, Mizumura T, Beier N, et al: Un nou inhibitor al schimbului de sodiu/hidrogen, EMD 85131, limitează dimensiunea infarctului la câini atunci când este administrat înainte sau după ocluzia arterei coronare. J Pharmacol Exp Ther 1998;286:175-183.
124. Linz W, Albus U, Crause P și colab.: Reducerea dependentă de doză a masei infarctului miocardic la iepuri de către inhibitorul NHE-1 cariporida (HOE 642). Clin Exp Hypertens 1998;20:733-749.
125. Theroux P, Chaitman BR, Danchin N și colab.: Inhibarea schimbătorului de sodiu-hidrogen cu cariporid pentru a preveni infarctul miocardic în situații ischemice cu risc ridicat . Principalele rezultate ale procesului GUARDIAN. Tiraj 2000;102:3032-3038.
126. Davies JE, Digerness SB, Killingsworth CR și colab.: Abordare de tratament multiplu pentru a limita leziunile de reperfuzie cardiacă de ischemie. Ann Thorac Surg 2005;80:1408-1416.
127. Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP, și colab.: Eniporidul inhibitor al schimbului Na^+/H^+ ca adjuvant la terapia de reperfuzie timpurie pentru infarctul miocardic acut: Rezultatele evaluării efectelor de siguranță și cardioprotectoare ale eniporidei în infarctul miocardic acut (ESCAMI). J Am Coll Cardiol 2001;38:1644-1650.
128. Rupprecht HJ, vom Dahl J, Terres W, et al: Efectele cardioprotective ale cariporidei inhibitorului schimbului Na^+/H^+ la pacienții cu infarct miocardic anterior acut supuși PTCA direct. Tiraj 2000;101:2902-2908.
129. Kloner RA, Rezkalla SH: Protecția cardiacă în timpul infarctului miocardic acut: unde ne aflăm în 2004? J Am Coll Cardiol 2004;44:276-286.

CHAPTER 25

Inflammation and Immunity as Targets for Drug Therapy in Acute Coronary Syndrome

E. Marc Jolicoeur and Christopher B. Granger

Inflamația a fost asociată cu infarctul miocardic, chiar înainte de a se recunoaște că trombii coronarieni acut provoacă ocluzie coronariană și o pierdere dependentă de timp a mușchiului miocardic. [1] Ca răspuns la răni, sistemul imunitar joacă un rol crucial în curățarea celulelor necrotice și a resturilor de matrice, care inițiază procesul de formare a cicatricilor. Atât sistemul imunitar, cât și cel inflamator acționează în comun pentru a coordona migrarea celulelor inflamatorii în miocardul lezat. Inflamația este esențială pentru vindecarea infarctului. S-a emis ipoteza că expansiunea infarctului este un proces dezadaptativ obișnuit, așa cum este cazul leziunii de reperfuzie. Cercetările preclinice și clinice privind leziunile reperfuziunii au fost un accent major în ultimele două decenii. Există, totuși, controverse cu privire la dacă și când leziunea de reperfuzie joacă un rol important în infarctul miocardic clinic, iar modularea răspunsului inflamator în orele care urmează unui sindrom coronarian acut nu a dus la beneficii clinice demonstrabile. Modelele animale de leziuni de reperfuzie arată că reperfuzia spontană a miocardului recent infarct declanșează câteva semnale inflamatorii intense care culminează cu moartea excesivă a celulelor și remodelarea adversă a miocardului. Inflamația este o componentă majoră a leziunii de reperfuzie și mai multe strategii antiinflamatorii adjuvante au fost testate în studiile clinice. Acest capitol se va concentra pe investigația clinică care vizează sistemul inflamator și imunitar la pacienții cu infarct miocardic recent.

CONTRIBUȚIA ADVERSA A INFLAMAȚIEI ÎN TIMPUL LEZIUNII DE REPERFUZIE

Deși revascularizarea agresivă și terapia medicală optimă au dus la un rezultat îmbunătățit, mortalitatea și morbiditatea rămân ridicate în urma infarctului miocardic acut (IMA). Într-o cohortă contemporană de pacienți cu IAM, mortalitatea în spital a variat de la 7% în Registrul global internațional contemporan al evenimentelor coronariene acute (GRACE) [2] până la 28% în Proiectul MONICA. [3] Până în prezent, singura - intervenție dovedită că reduce dimensiunea infarctului este revascularizarea precoce, fie prin - terapie fibrinolitică, fie prin intervenție coronară percutanată primară (PCI). Deși restabilirea fluxului sanguin la nivelul miocardului infarctat este esențială pentru a preveni leziunile ireversibile, reperfuzia în sine poate agrava leziunea tisulară în exces față de ceea ce ar fi produs numai de ischemie. Observarea în studiile clinice randomizate a terapiei fibrinolitice versus controlul mortalității în exces în prima zi după terapia fibrinolitică poate reflecta acest fenomen. S-a considerat că acest al doilea val de daune, numit leziune de reperfuzie, agravează în mod paradoxal daunele inițiale cauzate de ischemie.

Dacă în infarctul miocardic uman are loc leziunea de reperfuzie, beneficiul total al unei reperfuzii (salvarea miocardului) poate fi exprimat ca diminuarea zonei necrotice din cauza reperfuziei în timp util minus deteriorarea paradoxală cauzată de restabilirea fluxului către miocardul lezat (leziunea de reperfuzie). Leziunea de reperfuzie, în schimb, poate fi împărțită în două componente majore: leziunea de reperfuzie vasculară și leziunea de reperfuzie celulară. Leziunea de reperfuzie vasculară are ca rezultat „fără reflux” observată atunci când artera epicardică legată de infarct este redeschisă, dar fluxul coronarian către miocardul din aval nu este restabilit. Se presupune că leziunea vasculară este cauzată de dopuri capilare formate din leucocite polimorfonucleare (PMN) și microtrombi inflamatori cu embolizare distală. Leziunea de reperfuzie celulară este un fenomen complex care implică mai multe căi defectuoase, printre care răspunsul inflamator acut joacă un rol important. Această leziune celulară rezultă din eliberarea de radicali reactivi de oxigen, suprasarcină de calciu intracelular , deschiderea - porilor de tranziție mitocondriali permeabilitati și apoptoză. Răspunsul inflamator acut a fost, de asemenea, împărțit în componente distincte: activarea cascadei complementului, infiltrarea intramiocardică de către leucocite PMN și căile mediate de receptorul toll-like. Componentele principale ale leziunii de reperfuzie sunt rezumate în Tabelul 25-1 .

TABELUL 25-1	Componentele leziunii de reperfuzie
Miocardic total salvare =	**[Diminuarea miezului necrotic] — [reperfuzie accidentare]**
Leziunea de reperfuzie =	[Leziune de reperfuzie vasculară] + [leziune de reperfuzie celulară] + [apoptoză]
Reperfuzie accidentare =	[Celule inflamatorii obturare capilară] + [microtrombi inflamatori] + [embolizare distală]
Reperfuzie celulară accidentare =	[Radicali reactivi de oxigen] + [intracelular supraîncărcare cu calciu] + [deschiderea porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale] + [răspuns inflamator acut]
Inflamator acut răspuns =	[Activarea sistemului de completare] + [toll-like căi mediate de receptor] [infiltrație de leucocite polimorfonucleare]

Există mai multe recenzii cuprinzătoare cu privire la mecanismele - leziunilor de reperfuzie [4] și asupra intervențiilor care vizează potențialii mediatori ai reperfuziei celulare sau „letale” [25] rănire. [5, 6] De asemenea, strategiile utilizate pentru reducerea inflamației în vascularizația coronariană pot fi trecute în revistă în capitolul despre pasivizarea plăcii (vezi capitolul 26). Acest capitol se va concentra asupra medicamentelor și intervențiilor care vizează în mod specific procesele inflamatorii și imunitare care apar la nivelul miocardului după un sindrom coronarian acut. O înțelegere detaliată a rolului jucat de sistemul inflamator și imunitar este necesară înainte de a explora experiența clinică generală dezamăgitoare observată cu multe strategii cardioprotectoare menite să reducă leziunea de reperfuzie. Dacă fenomenul leziunii de reperfuzie este semnificativ clinic, atunci orice intervenție care poate modula răspunsul inflamator are potențialul de a limita dimensiunea infarctului, de a promova o vindecare îmbunătățită a infarctului și de a reduce mortalitatea.

Răspunsul imunoinflamator la ischemie și reperfuzie

Când Reimer și Jennings și-au descris inițial ipoteza frontului de undă a AMI, [7] Se știa puțin despre rolul neutrofilelor, al cascadei complementului și al căilor mediate de receptorii de tip toll pentru afectarea miocardică după reperfuzie. De interes, ideea protecției miocardice în urma infarctului miocardic a apărut cam în aceeași perioadă. [8] De atunci, mai mult de 10 strategii antiinflamatorii distincte au fost testate în studiile clinice pentru a limita consecințele adverse ale ischemiei și reperfuziei (Tabelul 25-2). Cu posibila excepție a corticosteroizilor, strategiile testate în clinică s-au bazat pe ipoteza că reacția inflamatorie precoce asociată cu reperfuzia pe un miocard infarct este dăunătoare și, prin urmare, ar trebui să fie down-modulated.

Vindecarea inimii în urma unui infarct transmural are loc în trei faze suprapuse: faza inflamatorie, faza proliferativă și faza de maturare. [9] Faza inflamatorie începe atunci când miocitele necrozate eliberează liganzi sechestrați în mod normal departe de sistemul imunitar.

TABELUL 25—2 I Studii clinice randomizate selectate care vizează inflamația și imunitatea în timpul sindromului coronarian acut

Probă, Anul (n)	Agent, doză, design de studiu	Timpul medicamentului până la debutul simptomelor	Revascularizare	1° Punct final	Comentarii
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)					
Trial TAMI-4, [34] 1989 (*n* - 50) STEMI	Iloprost IV, 2 ng/kg/min X 48 ore Deschide eticheta		Fibrinoliza	Modificarea FEVS la 7 zile cel mai rău cu iloprost	Combinația de rt-PA plus iloprost la dozele utilizate nu a îmbunătățit nici permeabilitatea arterei coronare de urmărire precoce, nici tardivă.
NUT-2, [37] 2002 (*n* - 120) UA/NSTEMI	Meloxicam 15 mg IV o dată, apoi 15 mg PO pe zi X 30 zile Deschide eticheta			Compozitul de deces, IM și angină recurentă la 90 de zile este semnificativ mai bun cu meloxicam	Nu au fost observate complicații adverse asociate cu tratamentul cu meloxicam. Studiu efectuat înainte de adoptarea pe scară largă a PCI invazive precoce în NSTEMI
Corticosteroizi					
SoluMedrol Steril Pudra AMI, [44] 1986 (*n* - 1118) STEMI	Metilprednisolon IV, 30 mg/kg la 3 ore X 2 față de placebo Dublu-orb	In 6 ore (grupa 1) sau 6-12 ore (grupa 2)		Mortalitatea la 28 de zile nu a fost diferită între grupuri	Metilprednisolon nu este asociat cu ruptură miocardică sau anevrism cardiac
Statine					
ARMYDA-ACS, [50] 2007, (*n* - 171) NSTEMI	Atorvastatină PO, 80 mg față de placebo Dublu-orb	7 zile înainte de PCI	PCI	Compoziția decesului, IM și revascularizare neplanificată a fost redusă cu atorvastatina	Pacienții cu SCA cu risc ridicat au fost excluși din studiu.
Adenozină și agoniști					
AMISTAD, [67] 1999 (*n* - 236) STEMI	Adenoscan IV, 70 g g/ kg/min X 3 ore vs. placebo Deschide eticheta	In termen de 6	Fibrinoliza	^{99m}Tc SPECT la 7 zile cu 33% mai cu adenozină	Reducerea dimensiunii infarctului mai pronunțată la pacienții cu infarct anterior. Pacienții randomizat la adenozină tendința pentru a experimenta mai multe evenimente clinice adverse

TABEL 25—2 Studii clinice randomizate selectate care vizează inflamația și imunitatea în timpul sindromului coronarian acut—continuare

Probă, Anul (n)	Agent, doză, design de studiu	Timpul medicamentului până la debutul simptomelor	Revascularizare	1° Punct final	Comentarii
Marzilli și colab.,[204] 2000 (*n* - 54) STEMI	Adenozină IC, 4 mg peste 1 min vs. placebo Single blind	In termen de 3	PCI primar	No-reflow mai puțin cu adenozină. The compus din moarte, MI și CHF mai bine cu adenozină	Injecția IC de adenozină a fost sigur și bine tolerat. Nu au fost observate bradiaritmii. Ratele TIMI 3 curg la sfârșitul PCI au fost semnificativ mai bune în adenozină
ATTACC,[69] 2003 (*n* - 608) STEMI	Adenozină elementul IV 10 ^ g/kg/min X 6 ore versus placebo Dublu-orb	In 6 ore	Fibrinoliza	Ecocardiograma FEVS la externarea din spital nu diferă între grupuri	Recrutarea s-a oprit din cauza lipsa aparentă de eficacitate după analiză intermediară. mortalitate de 8,9% cu adenozină și 12,1% cu placebo la 1 an (*P* = 0,2)
ADMIRA,[75] 2003 (*n* - 311) STEMI	Agonist de adenozină AmP579 IV 15 vs. 30 față de 45 ^ g/kg față de placebo X 6 ore Dublu-orb	In 6 ore	PCI primar	^{99m}Tc SPECT la 5-9 zile nu diferă între grupuri	
AMISTAD II,[68] 2005 (*n* - 2118) STEMI	Adenozină IV 50 vs. 70 ^ g/kg/min X 3 ore versus placebo Dublu-orb	In termen de 6	Fibrinoliza 58,3% PCI primar 40,2%	Supraviețuirea liberă de moarte, CHF și respitalizare la 6 luni nu diferă între grupuri	Pacienți tratați cu adenozină 70 ^ g/kg/min au avut un infarct mai dimensiunea comparativ cu placebo (11% față de 27% din ventriculul *P* - .02)
Inhibitori de P-selectină					
RAPSODIA,[86] 2003, (*n* - 598) STEMI	rPSGL-Ig IV, 5 mg vs. 25 mg față de 75 mg placebo Dublu-orb	In 6 ore	Fibrinoliza	Timpul până la segmentul rezoluţie proporțională cu doze de rPSGL-Ig	Nici ^{99m}Tc SPECT dimensiunea zile și nici FEVS la 30 de zile diferă între grupuri
PSALMUL,[84] (*n* - 88) STEMI	rPSGL-Ig IV, 75 vs. 150 mg față de Deschide eticheta	In 6 ore	Fibrinoliza	^{13}NH $_3$ sânge miocardic debit și ^{18}FDG activitatea metabolică a nu diferă la 30 de zile între grupuri	Procesul s-a oprit prematur după lipsă de eficacitate arătată în însoțire proces mai mare. Nicio diferenta Rezoluția segmentului ST și FEVS îmbunătăţire
Blocarea receptorilor de integrină CD11/CD18					
LIMIT AMI,[87] 2001 (*n* - 394) STEMI	rhuMAb CD18 IV, bolus 0,5 vs. 2,0 mg/kg vs. placebo Dublu-orb	In termen de 12	Fibrinoliza	Cadrul TIMI corectat număr, sau rata de TIMI 3 debit la 90 min nu au diferit între grupuri	Nu a existat niciun efect asupra dimensiunea infarctului nici pe rata Rezoluție ECG segment ST. Acolo a fost o tendință spre mai mult infecții cu rhuMab CD18
FESTIVAL,[205] 2001 (*n* - 60) STEMI	Hu23F2G IV, 0,3 vs. 1,0 mg/kg vs. placebo Dublu-orb	In termen de 6	PCI primar	^{99m}Tc SPECT la 5-9 zile nu diferă între grupuri	Un pacient s-a dovedit a avea anticorpi împotriva Hu23F2G. Nu diferențe semnificative în adverse evenimente (inclusiv infecții) observate între grupuri
HALT AMI,[182] 2002 (*n* - 420) STEMI	Hu23F2G IV, 0,3 sau 1,0 mg/kg vs. placebo Dublu-orb	In termen de 6	PCI primar	^{99m}Tc SPECT la 5-9 zile nu diferă între grupuri	Nu a fost nicio diferență în observate în subgrupul de pacienţi cu MI anterior sau acelea care apare în 2 ore de la debutul simptomelor. Evenimente clinice la 30 de zile foarte scăzute
Inhibitori ai complementului					
virgulă,[106] 2003 (*n* - 960) STEMI	inhibitor C5 Pexelizumab IV, bolus singur vs bolus + perfuzie vs placebo. B: 2 mg/kg, I: 0,05 mg/kg X 20 ore Dublu-orb	In 6 ore	PCI primar	72 de ore CK-MB AUC a nu diferă între grupuri	Mortalitatea la 90 de zile semnificativ mai jos cu pexelizumab bolus + perfuzie comparativ cu placebo (1,8% față de 5,9%, *P* - .014)
RESPECTĂ,[105] 2003 (*n* - 943) STEMI	inhibitor C5 pexelizumab, la fel ca virgula Dublu-orb	In termen de 6	Fibrinoliza	72 de ore CK-MB AUC a nu diferă între grupuri	A fost administrat adjuvant 10 minute după litică, în medie. Nu efect semnificativ asupra clinicii rezultate
APEX-AMI,[98] 2007 (*n* - 5745) STEMI	inhibitor C5 pexelizumab vs. placebo, B: 2 mg/kg, I: 0,05 mg/kg x 20 ore Dublu-orb	In 6 ore	PCI primar	Mortalitatea la 30 de zile nu diferă între grupuri	Proba a fost destinată înscrierii a 8500 pacientii initial. Compozitul punctele finale ale morții, șocului insuficienta cardiaca nu a diferit grupuri

TABEL 25—2 Studii clinice randomizate selectate care vizează inflamația și imunitatea în timpul sindromului coronarian acut—continuare

Probă, Anul (n)	Agent, doză, studiu Proiecta	Timpul medicamentului până la debutul simptomelor	Revascularizare	1° Punct final	Comentarii
Thielmann, [104] 2006 (*n* - 57) STEMI	inhibitor de C1-esteraza Berinert vs. placebo, B: 40 UI/kg IV, I: 20 UI/kg X 6 ore, Deschide eticheta	În 24 de ore de simptome debut	CABG de urgență chirurgie	24 de ore TnI AUC nu diferă între grupuri	Pacienții tratați cu C1-INH în cadrul 6 ore de debut simptom au avut maxim semnificativ mai scăzut de Nivelul TnI
ITF-1697					
PARI MI, [110] 2004 (*n* - 402) STEMI	ITF-1697 IV, doză constatare, bolus, urmată de infuzie (0,1, 0,5, 1,0 sau 2,0 ^ g/kg/min) față de placebo X 24 ore Dublu-orb	In termen de 12 ore	PCI primar	Infarctul HBDH ASC dimensiunea si clinica rezultat la 30 de zile nu diferă între grupuri	ITF-1697 nu a afectat post-PCI perfuzie evaluată prin corectat TIMI flow, fard de obraz sau Rezoluția segmentului ST
Eritropoietina					
Lipsic și colab., [129] 2006 (*n* - 22) STEMI	Darbepoetin- a IV, 300 pg Open-label	In termen de 6 ore	PCI primar	Vârful CK și CK-MB nu diferă între grupuri, dar au fost numeric mai mare în darbepoetină grup	Nu au fost înregistrate evenimente adverse în timpul urmăririi de 30 de zile. La luni, LVEF au fost similare între grupuri (52% ± 3% pentru EPO vs. 48% ± 5% pentru placebo)
Liem și colab., [127] 2007 (*n* - 51) NSTEMI	Epoetină- a IV, 40.000 UI versus placebo Deschide eticheta	In termen de 8 de primul pozitiv troponina I	—	72 de ore CK-MB AUC a nu diferă între grupuri	Ratele de reinfarct au fost similare la 1 an. Autorii au descris o creștere a tensiunii arteriale în orele următoare administrării eritropoietinei
Binbrek și colab., (*n* - 236) STEMI	P -Epoetină IV, 30.000 UI vs terapia standard Deschide eticheta	In termen de 6	Tenecteplază	gram CK-MB echivalente (infarct dimensiunea) nu a diferit între grupuri	FEVS măsurată prin ecocardiogramă înainte de a fost similar între grupuri
FX06					
INCENDIU, [157] 2009 (*n* - 234) STEMI	FX06 400 mg IV vs. placebo Dublu-orb	In 6 ore	PCI primar	Gadoliniu târziu-CMR îmbunătățită dimensiunea infarctului nu diferă între grupuri	La 5 zile, FX06 a fost asociat cu a reducerea semnificativă a zona centrală necrotică măsurată CMR. La 40 de zile, această nu mai era semnificativ
Ciclosporină și	**analogi**				
Piot și colab., [162] 2008 (*n* - 58) STEMI	ciclosporină IV, 2,5 mg/kg vs. placebo Single blind	In termen de 12	PCI primar	72 de ore CK ASC a fost semnificativ mai bine în pacientii tratati cu ciclosporină, în timp ce Tn I AUC nu a fost	Într-un substudiu de 27 de pacienți, măsurată prin RMN a fost cu 20% la pacienţii trataţi cu ciclosporină

B, bolus; C1-INH, inhibitori ai complement-1; CK, creatinin kinaza; CMR, rezonanță magnetică cardiacă; I, infuzie; IC, intracoronarian; IV, intravenos; ECG, electrocardiogramă; FDG, fludeoxiglucoză (18F); HBDH, a -hidroxibutirat dehidrogenază; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; PO, per os (pe gură), rt-PA; activator recombinant de țesut-plasminogen, rhuMAb; anticorp monoclonal uman recombinant; rPSGL-lg; ligand-imunoglobulină glicoproteină recombinantă P-selectină; TnI, troponina I; UA, angină instabilă.

sistem din interiorul celulelor. Liganzii intracelulari, cum ar fi proteinele de șoc termic sau fragmentele de fibronectină, sunt percepuți ca o amenințare de către sistemul imunitar, care activează mai multe căi imunoinflamatorii, cum ar fi căile mediate de receptorul toll-like (TLR), [10.] factorul nuclear NF- κ B, [11] și cascada complementului. Dintre toate compartimentele sistemului imunitar implicate în procesul general de vindecare, doar câteva s-au dovedit a contribui în mod specific la leziunile de reperfuzie.

PMN-urile sunt o apărare de primă linie împotriva antigenelor străine și joacă un rol cheie în răspunsul inflamator acut după leziuni tisulare. După o ocluzie persistentă a arterei coronare, PMN-urile se acumulează în miocard, atingând un vârf în 24 de ore și apoi scăzând în decurs de 1 săptămână. [1] În modelele experimentale de ischemie și reperfuzie, acumularea de PMN este accelerată în comparație cu ceea ce se observă în infarctul nereperfuzat. [12] La câini, de exemplu, numărul de neutrofile este cu 80% mai mare în inimile reperfuzate comparativ cu inimile nerefuzate. [12] Neutrofilele se acumulează târziu în miocardul reperfuzat și pot provoca infarct suplimentar prin intermediul armamentului lor citotoxic (Fig. 25-1). [13, 14] Atunci când sunt activate de stimuli corespunzători, neutrofilele suferă o explozie respiratorie care duce la geneza radicalilor super-oxid și oxigen, care sunt mediatori majori ai leziunii celulare letale. [15, 16] Pe lângă efectul lor toxic direct, radicalii de oxigen induc vasoconstricție și agravează disfuncția endotelială coronariană post-ischemică. De asemenea, oxidanții produși de neutrofile pot deprima transportul de calciu în miocite și reticulul sarcoplasmatic și pot exacerba disfuncția ventriculară. [17] Degranularea PMN-urilor activate expune interstițiul la mai multe enzime proteolitice care pot provoca în mod direct deteriorarea miocitelor. De exemplu, colagenazele și elastazele scindează moleculele matricei interstițiale în fragmente de peptide chemotactice, care pot recruta ulterior monocite în miocardul necrotic. Recrutarea monocitelor și

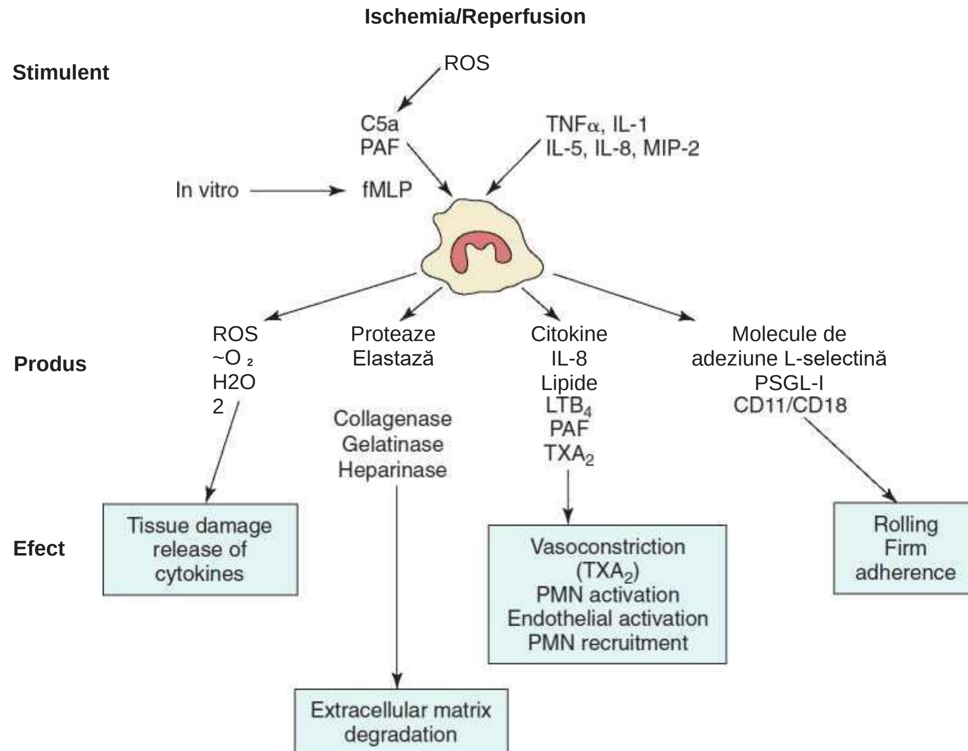


FIGURA 25-1 Activarea neutrofilelor. Diagrama schematică a activării neutrofilelor și a produselor derivate din neutrofile care participă la leziunea letală de ischemie-reperfuzie miocardică. Speciile reactive de oxigen generate de neutrofile sau celulele endoteliale vasculare coronare stimulează eliberarea imediată a factorilor proinflamatori în miocardul ischemic-reperfuzat, precum și transcripția crescută a factorilor prin NF-nB. Acești factori activează apoi neutrofilele pentru a genera specii reactive de oxigen, proteaze, diverse citokine și mediatori lipidici și reglează expresia de suprafață a moleculelor de adeziune care interacționează cu endoteliul și cardiomiocitele. CD, determinant cluster; H202 , peroxid de hidrogen ; Isch, ischemie; LTB4 , leucotrienă B4 ; MIP-2, proteina inflamatorie a macrofagelor-2; n-fMLP, N-formil peptide; -O2 , anioni superoxid ; -OH, anion hidroxil; Rep, reperfuzie; ROS, specii reactive de oxigen; XA2 , tromboxan A2 . *(Reprodus cu permisiunea lui Vinten-Johansen J: Implicarea neutrofilelor în patogeneza leziunii de reperfuzie miocardică letală. Cardiovasc Res 2004;61:481-497.)*

alte celule inflamatorii se mențin și prin eliberarea metaboliților proinflamatori ai acidului arahidonic care amplifică și perpetuează reacția inflamatorie. Pe lângă efectul lor citotoxic, neutrofilele blochează microcirculația pentru a contribui la fenomenul de reflow. PMN-urile sunt mai mari și mai puțin conforme decât celulele roșii din sânge. Odată activate, PMN-urile devin mai puțin ușor deformabile și tind să adere în grupuri la celulele endoteliale pentru a forma dopuri de microcirculație. [18] În cele din urmă, proteaza și radicalii liberi de oxigen eliberați de neutrofile pot activa direct cascada complementului, [19-21] care accentuează și mai mult reacția inflamatorie și deteriorarea celulară.

Sistemul complement face parte din sistemul imunitar înnăscut și are un rol protector fundamental împotriva agenților infecțioși. Sistemul complement poate fi activat prin căile clasice, alternative și lectinei, care toate converg la clivajul lui C3 în C3a + C5a, două anafilatoxine puternice capabile să recruteze celule inflamatorii și în C3b care semnalizează celulele pentru fagocitoză (Fig. 25-2). Odată activat, sistemul complement amplifică reacția inflamatorie și perpetuează un mediu favorabil luptei cu invadatorii străini. În porțiunea terminală a cascadei complementului, clivajul C5 inițiază formarea complexului de atac membranar C5b-9 (MAC), care este un canal transmembranar care provoacă leziuni tisulare directe prin liză osmotică. Deși este de dorit atunci când organismul trebuie să lupte cu un invadator microbiologic, amplificarea nespecifică indusă de complement a răspunsului inflamator poate fi dăunătoare gazdei în contextul specific al leziunii ischemie-reperfuzie.

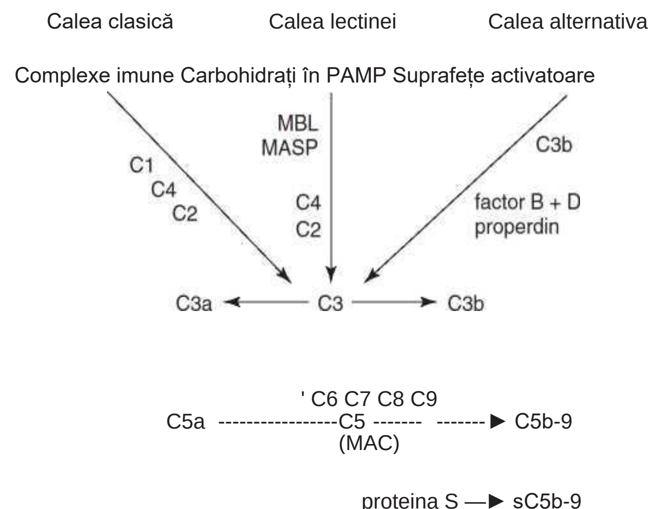


FIGURA 25-2 Activarea sistemului complement. Toate cele trei căi de activare fuzionează la clivajul C3 și conduc la generarea de anafilatoxine (C3a, C5a) pentru recrutarea celulelor inflamatorii, marcarea celulelor pentru fagocitoză (C3b) și generarea complexului de atac membranar (MAC: C5b-9) pentru liza celulară. Reglarea sistemului complement este extrem de importantă și fiecare pas este controlat de mai mulți inhibitori. MASP, serin protează asociată lectinei care leagă manozei; MBL, lectină de legare a manozei; PAMP, model molecular asociat patogenului. *(Reprodus cu permisiunea de la Haahr-Pedersen S, Bjerre M, Flyvbjerg A și colab.: Nivelul activității complementului prezice disfuncția cardiacă după infarctul miocardic acut tratat cu intervenție coronariană percutanată primară. J Invasive Cardiol 2009; 21:13-19.)*

Acumularea de complement în inima ischemică la scurt timp după reperfuzie sugerează implicarea acestuia în leziunea de reperfuzie. [22] In vivo, s-a demonstrat că inhibarea cascadei complementului în timpul infarctului miocardic are ca rezultat scăderea nivelului de produse secundare a complementului proinflamator (sC5b-9), [23, 24] în chimiotaxia redusă a leucocitelor polimorfonucleare din miocard și în reducerea necrozei miocitelor [24] si apoptoza. [24]

Investigații clinice cu agenți antiinflamatori și imunosupresori

Aspirina și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene

Interacțiunile dintre trombocite și sistemul inflamator sunt numeroase. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că intervențiile care vizează inhibarea funcției trombocitelor pot exercita, în paralel, efecte antiinflamatorii semnificative. Aspirina are un beneficiu convingător de mortalitate în timpul IMA. [25] Pe lângă proprietățile sale antiplachetare, aspirina exercită unele efecte antiinflamatorii care pot contribui la o parte din beneficiul mortalității observat după infarctul miocardic. [26, 27] La modelele animale, aspirina declanșează sinteza lipoxinelor (cunoscute sub numele de LXA4 declanșat de aspirina) care inhibă energic chimiotaxia leucocitară în timpul ischemiei și leziunilor de reperfuzie. [28] Medicamentele antiinflamatoare
25 nesteroidiene (AINS), pe de altă parte, au fost studiate pe larg datorită posibilului lor efect dăunător asupra endoteliului și asupra plăcilor aterosclerotice. [29] La câini, s-a demonstrat că ibuprofenul reduce atât dimensiunea infarctului, cât și acumularea de leucocite în interiorul țesutului infarct. [30] Acest lucru este, totuși, în contextul efectului bine stabilit al indometacinei asupra afectării vindecării infarctului și care duce la formarea anevrismului. [31]

Într-un studiu retrospectiv menit să evalueze efectul AINS în era pre-aspirinei, Sajadieh și colegii sai au analizat utilizarea pre-randomizare a AINS în cadrul studiului Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) II. [32] Autorii au emis ipoteza că alte AINS decât aspirina pot îmbunătăți, de asemenea, prognosticul după IAM. După corecția pentru vârstă, sex și hipertensiune, utilizarea AINS înainte de infarctul miocardic a fost asociată cu o reducere nesemnificativă a mortalității (hazard ratio [HR], 0,59; interval de încredere [IC] 95%, 0,28 până la 1,25; P = 0,17) și evenimente cardiace majore (HR, 0,3%; P = .17). Deși acest lucru este util pentru - generarea de ipoteze, asocierea se poate datora confuziei.

Prostaciclina (PGI2) este un membru al familiei eicosanoide care previne în mod natural formarea cheagurilor prin inhibarea activității trombocitelor și prin provocarea vasodilatației arteriale. În context experimental, sa demonstrat că prostaciclina facilitează fibrinoliza și reduce asomarea miocardică după infarctul. [33] Aceste experimente timpurii au servit drept baze pentru studiul Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarct (TAMI)-4, care a testat iloprost, un analog sintetic al prostaciclinei, în combinație cu rt-PA la 50 de pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI). [34] În comparație cu rt-PA singur, combinația de iloprost intravenos (2 ng/kg/min timp de 48 de ore) și rt-PA nici nu a afectat ratele de permeabilitate a vaselor legate de infarct la 90 de minute (44% față de 66%, respectiv, P = 0,26) și nici nu a îmbunătățit fracția de ejecție față de recuperarea la 2% la 97 zile (-2% la 97 zile). respectiv, P = .05).

Inhibitorii ciclooxigenazei-2 (COX-2) au fost legați de un risc cardiovascular crescut atunci când sunt administrați pentru afecțiuni cronice. [35] În mod paradoxal, s-a demonstrat că o inhibare selectivă a COX-2 reduce infiltrarea macrofagelor și menține funcția ventriculară după infarctul miocardic la rozătoare. [36] Cel puțin un studiu a sugerat un efect protector al administrării pe termen scurt a inhibitorului COX-2 la pacienții cu sindrom coronarian acut. În studiul pilot Nonsteroi dal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2), pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) randomizați la 30 de zile de meloxicam (un inhibitor selectiv de COX-2) au prezentat mai puține recurente anginoase, miocardice sau decese ale pacienților cu infarct miocardic randomizat (12%). vs. 48,3% respectiv , P = .004, n = 120) la 90 de zile după spitalizarea inițială. [37] În acest mic studiu, beneficiile au fost determinate în principal de ratele ridicate de angină pectorală recurentă la pacienții tratați cu placebo. Nici investigatorii, nici pacienții nu au fost orbiți în privința sarcinii de tratament. Aceste constatări așteaptă validarea într-un studiu amplu dublu-orb.

Corticosteroizi

Corticosteroizii au un efect pleiotrop asupra sistemului imunitar. Au fost printre primii imunomodulatori studiati in IMA. [38] Corticosteroizii exercită efecte adverse asupra sistemului cardiovascular, cum ar fi dislipidemia și hipertensiunea arterială. [39] Începând cu anii 1970, mai multe serii de cazuri au legat utilizarea corticosteroizilor cu ruptura peretelui liber al ventriculului stâng în zilele următoare IMA. [39-41] Mecanismul prin care corticosteroizii previn vindecarea infarctului miocardic nu este pe deplin cunoscut; poate fi legată de afectarea formării cicatricilor a procesului degenerativ responsabil pentru miopatia periferică observată la pacienții tratați cu corticosteroizi cronici. [39] Atenuarea dependentă de steroizi a inervațiilor simpatice ale regiunii infarctului ar putea contribui, de asemenea, la afectarea vindecării. [42] Pe de altă parte, efectul imunosupresiv puternic al corticosteroizilor poate modula răspunsul inflamator care ar putea avea efecte benefice pe termen scurt.

Corticosteroizii au fost testați la pacienții cu sindrom coronarian acut. [43] În studiul randomizat Muna, metil prednisonul a fost comparat cu placebo la pacienții cu angină instabilă cu debut recent. În timp ce 48 de ore de metilpred nizonă au scăzut nivelurile de proteină C reactivă în comparație cu placebo, nu a avut niciun efect aparent asupra evenimentelor coronariene ulterioare. De fapt, o tendință spre o supraviețuire mai bună fără evenimente a fost observată în grupul de control placebo. Studiul a fost sub putere pentru a aborda efectul steroizilor asupra evenimentelor clinice. În 1986, Solu-Medrol Sterile Powder AMI Studies Group a raportat rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a testat dacă o singură doză de metilprednisolon (30 mg/kg IV) a redus mortalitatea pe 28 de zile la 1118 pacienți cu infarct miocardic recent complicat de insuficiență cardiacă. [44] Conform proiectului, studiul a emis ipoteza că un efect al metil prednisolonului ar putea depinde de timpul de la debutul simptomelor. Când a fost administrat în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor, metailprednisolonul nu pare să afecteze mortalitatea în comparație cu placebo (11,7% față de 9,9%, P = NS). Cu toate acestea, atunci când a început la mai mult de 6 ore după apariția simptomelor, Solu-Medrol a redus semnificativ mortalitatea la 48 de ore (10,4% vs. 14,7%, P = 0,04) și la 6 luni (P = 0,03). Interesant, rate similare de anevrisme cardiace (1,2% vs. 0,5%, P = 0,45) și rupturi cardiace (1,7% vs. 2,5%, P = 0,47) au fost observate între metilprednisolon și pacienții tratați cu placebo.

Într-o meta-analiză recentă a 11 studii controlate care au inclus 2646 de pacienți, s-a observat o reducere relativă a mortalității cu 26% la utilizarea corticosteroizilor în primele ore după IAM (odds ratio [OR], 0,74; 95% CI, 0,59 până la 0,94; P = 0,02). [45] Într-o analiză de sensibilitate care a exclus studiul nerandomizat, beneficiul de mortalitate observat anterior cu steroizi nu a mai fost prezent (OR, 0,95; 95% CI, 0,72 până la 1,26). Important, nu a fost observată nicio asociere clară între ruptura miocardică și corticosteroizi, punând sub semnul întrebării înțelepciunea convențională conform căreia steroizii afectează vindecarea infarctului. Deși niciunul dintre studii nu a fost efectuat în epoca modernă a tromboliticelor și a revascularizării percutanate agresive, dovezile disponibile sugerează că nu

dovezi ale unui beneficiu substanțial sau daune ale corticosteroizilor în IAM.

Statine

La fel ca aspirina, administrarea de statine pe termen lung îmbunătățește prognosticul pacienților pe întregul spectru al sindroamelor coronare acute (SCA). [46-48] Cu toate acestea, beneficiile pe termen scurt ale terapiei cu statine devreme după SCA sunt echivoce. Într-o meta-analiză recentă, inițierea unei statine în decurs de 14 zile de la debutul unui eveniment coronarian acut nu a redus decesul, infarctul miocardic (IM) sau accidentul vascular cerebral la 4 luni. [49] Mai puține studii au evaluat rolul protector al statinelor atunci când sunt prezente înainte de apariția unui SCA. În acest sens, studiul Atorvastatin pentru Reducerea Daunelor Miocardice în timpul Angioplastiei (ARMYDA) a oferit perspective interesante asupra mecanismului de acțiune al statinelor. În ARMYDA, un pretratament cu 80 mg de atorvastatină cu cel puțin 12 ore înainte de intervenția coronariană percutanată (ICP) a dus la o reducere semnificativă a incidenței compozite a decesului, infarctului miocardic și revascularizării neplanificate la 30 de zile (5% față de 17% pentru placebo, P = 0,01, în principal, reducerea producției infarcte). [50] Atorvastatina a dus la o creștere procentuală medie mai mică a nivelului de proteină C reactivă după PCI (63% ± 114% față de 147% ± 274% pentru placebo). După ajustarea pentru predictorii clinici cheie (NSTEMI, fracția de ejecție a ventriculului stâng [LVEF] sub 40%, utilizarea inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa și beta-blocante), atorvas tatin a rămas un predictor semnificativ al rezultatului clinic favorabil. Într-un substudiu al ARMYDA, nivelurile moleculei solubile de adeziune celulară intercelulară-1 (ICAM-1) și E selectinei au fost semnificativ mai puțin crescute la 24 de ore după PCI la pacienții tratați cu atorvastatină, sugerând un efect modulator al statinei asupra leucocitelor și a interacțiunilor cu celulele endoteliale. [51]

Beneficiul acut observat cu statine la pacienții cu SCA nu poate fi explicat doar prin efectul de scădere a colesterolului, care necesită o durată mai lungă de tratament. Acest așa-numit *efect pleiotropic* al statinelor s-ar putea datora parțial unei modulări favorabile a sistemului inflamator. [52, 53] Experimentele pe animale au sugerat că statinele pot reduce dimensiunea infarctului, legat de o scădere a exprimării endoteliale a P-selectinei pe celulele endoteliale și a CD18 pe leucocite, ceea ce duce la o extravazare redusă a neutrofilelor în miocardul reperfuzat. [54, 55] Împreună cu stabilizarea funcției endoteliale și vasodilatația microcirculatoare, efectele imunodulatorie ale statinelor par să favorizeze supraviețuirea cardiomiocitelor după ischemie/reperfuzie. [56]

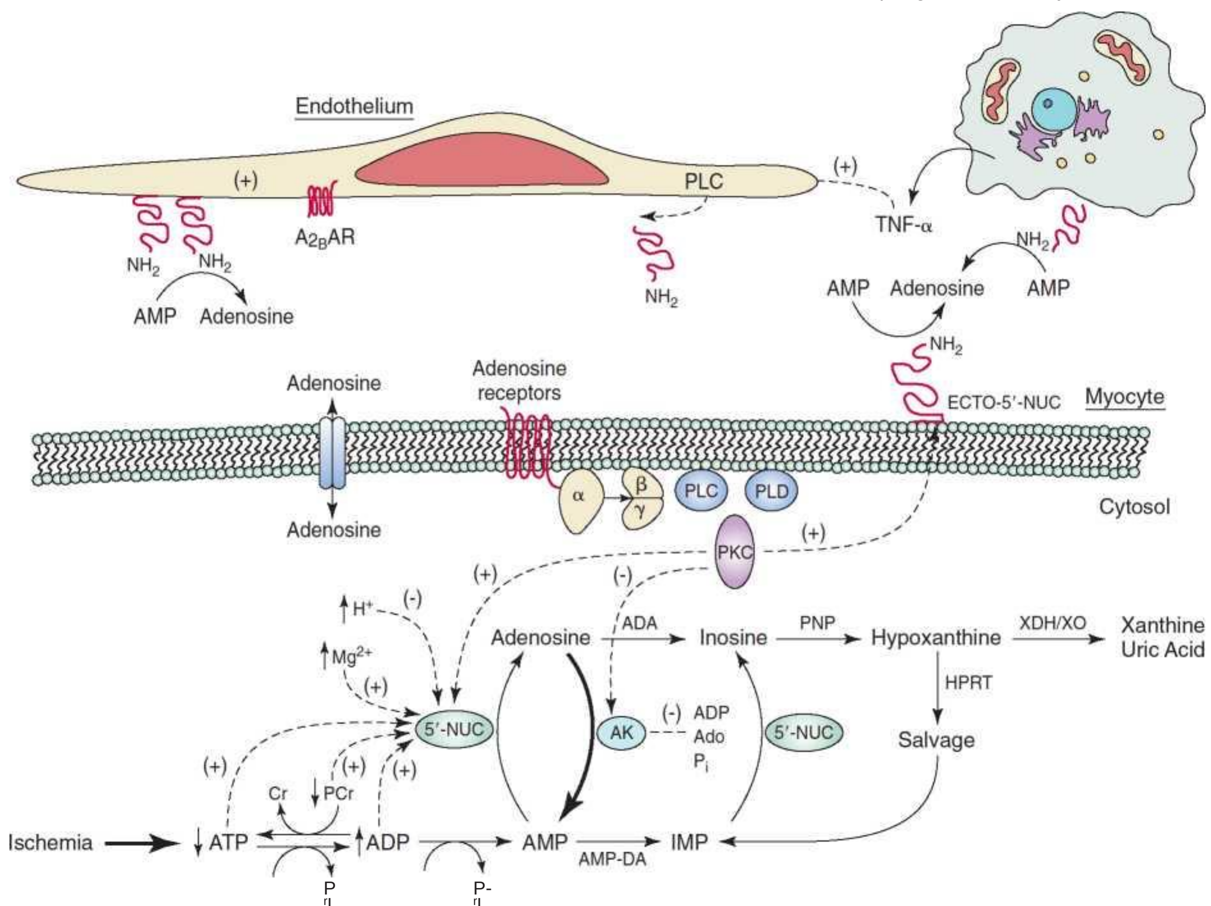
Adenozina și agoniștii săi

Adenozina este o nucleozidă purinică endogenă care antagonizează mai multe dintre căile metabolice, biochimice și inflamatorii care pot fi implicate în leziunea de reperfuzie (Fig. 25-3). Adenozina și receptorul său par a fi elemente importante ale mecanismului de protecție intrinsec al miocardului împotriva insultei ischemice. [57] Când sunt supuse hipoxiei, celulele miocardice și endoteliale eliberează în mod natural adenozină care, la rândul său, aduce celulele miocardice într-un fenotip de toleranță susținută împotriva ischemiei. [58] Acest fenomen, numit precondiționare, este incomplet înțeles, dar implică inhibarea formării radicalilor liberi de oxigen, [59] completarea cardiomiocitelor și a celulelor endoteliale cu depozite bogate în fosfați, [60] și creșterea biodisponibilității oxidului nitric . [61] La fel de important este și efectul cardioprotector al adenozinei prin modularea inflamației. Adenosina are un efect inhibitor marcat asupra neutrofilelor prin limitarea generării de specii reactive de oxigen a acestora [62] și aderarea lor la celulele endoteliale, posibil printr-o modulare în jos a expresiei CD11/CD18. [63] Pe lângă efectele sale antineutrofile, adenozina poate servi și ca un comutator metabolic care detectează leziunile tisulare și acționează pentru a reduce producția de citokine inflamatorii, [58.] cum ar fi factorul de necroză tumorală -a , interleukina-12 sau proteina inflamatorie a macrofagelor (MIP)-1a. [64] În modelele animale de leziuni de reperfuzie, adenozina a îmbunătățit constant fluxul sanguin coronarian, a redus dimensiunea infarctului și a îmbunătățit recuperarea funcțională a ventriculului stâng. [6]

Efectul cardioprotector al adenozinei și al agoniștilor săi a fost evaluat în scenarii clinice distincte, inclusiv sindroame coronariene acute, PCI cu risc ridicat, [65.] și chirurgia de bypass coronarian (CABG). [66] Studiul infarctului miocardic acut al Adenozinei (AMISTAD)-I [67] și AMIS- TAD-I [68] studiile au evaluat rolul adenozinei în infarctul miocardic. Studiul AMISTAD-I cu 236 de pacienți a arătat o reducere cu 33% (P = 0,03) a dimensiunii infarctului măsurată prin tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) ^{99m}Tc sestamibi cu adenozină în comparație cu placebo. În subgrupul de pacienți cu infarct de perete anterior, diferența a fost și mai importantă, cu o reducere relativă de 67% a dimensiunii infarctului final (15% vs. 45,5% respectiv ventriculul stâng, P = 0,01). În timp ce numărul de evenimente clinice adverse a fost scăzut, a existat un exces numeric de deces (10 vs. 6) și insuficiență cardiacă congestivă (13 vs. 8) în rândul pacienților tratați cu adenozină. Aceste constatări au determinat studiul AMISTAD-II, un studiu randomizat de fază III, dublu-orb, conceput pentru a compara progresul doze de adenozină la placebo la 2118 pacienți cu STEMI anterior. În acest context, adenozina adjuvantă nu a fost mai bună decât placebo la prelungirea supraviețuirii fără evenimente (deces, insuficiență cardiacă congestivă în spital [ICC] și rehospitalizare pentru ICC) la 6 luni (84% vs. 82%, P = 0,43). În mod interesant , într-un substudiu, pacienții tratați cu adenozină au avut tendința de a avea o dimensiune medie a infarctului mai mică în comparație cu pacienții tratați cu placebo (17% față de 27% din ventriculul stâng, P = 0,07). Mai mult, pacienții tratați cu cea mai mare doză de ade nosine (70 pg /kg/min) au avut cea mai mică dimensiune a infarctului, ceea ce sugerează o relație doză-răspuns (11% din ventriculul stâng, P = 0,02 față de placebo). După cum au observat anchetatorii, a existat o asociere semnificativă între dimensiunea infarctului și apariția ICC sau a decesului. Discrepanța dintre efectul real al adenozinei asupra dimensiunii infarctului și rezultatele clinice rămâne neexplicată, dar se poate referi la puterea relativ scăzută a acestui studiu de dimensiuni moderate. Totuși, de asemenea, pune sub semnul întrebării validitatea rezultatelor surogat - cum ar fi dimensiunea infarctului - pentru a evalua efectele clinice ale noilor medicamente investigate.

Beneficiile sugerate de studiile AMISTAD nu au fost confirmate de studiul Atenuarea prin adenozina a complicațiilor cardiace (ATTACC). [69] În ATTACC, 608 pacienți cu STEMI au fost randomizați fie la adenozină adjuvantă în doză mică (10 pg /kg/min) fie la placebo, administrat cu fibrinoliză. Doza relativ mică de adenozină a fost aleasă după ce au fost observate rate îngrijorătoare de evenimente adverse la doze mai mari (40 pg /kg/min). În acest context, FEVS a fost similară între pacienții tratați cu adenozină și placebo (44% vs. 45%, respectiv, P = NS), împreună cu indicele scorului de mișcare a peretelui (1,53 vs. 1,50, respectiv, P = NS). Pe baza acestei lipse aparente de beneficii, recrutarea în studiu a fost oprită după ce mai puțin de două treimi dintre pacienții planificați inițial fuseseră înrolați. La 12 luni, mortalitatea cardio- vasculară a fost de 8,9% cu adenozină și 12,1% cu placebo (OR, 0,71; 95% CI, 0,4 până la 1,2; P = 0,2). Ca și în cazul AMISTAD-I, mărimea efectului a părut a fi mai impresionantă în subgrupul de pacienți cu STEMI anterior (OR, 0,53; IC 95%; 0,23 până la 1,24; P = 0,09). Din cauza încetării timpurii a recrutării, rezultatele ar trebui interpretate cu prudență. [70]

În paralel cu studiile AMISTAD și ATTACC, o serie de studii au evaluat utilizarea agonistului de adenozină adjuvant în timpul IMA. Agonistul de adenozină AMP579 are afinități mixte pentru receptorii A1 și A2 de adenozină. Receptorul A1 are o importanță majoră în medierea acțiunii anti-ischemice a adenozinei. [71] Receptorul A2, pe de altă parte, are a



25

FIGURE 25-3 Anti-inflammatory pathways impacted by adenosine. A summary of pathways of adenosine formation and catabolism in the heart and their potential modulation during ischemia-reperfusion. Broken arrows reflect regulatory processes, with plus (+) and minus (-) symbols denoting activation or inhibition of pathways during de-energization/ ischemia, respectively. Whereas catabolism of adenosine to inosine, hypoxanthine, xanthine, and uric acid is shown within the myocytes, deamination also occurs extracellularly, and these reactions occur with high activity in vascular cells. AK, adenosine kinase; AMP-DA, AMP deaminase; Cr, creatine; ECTO-5'-NUC, ecto-5'-nucleotidase; HPRT, hypoxanthine phosphoribosyl transferase; 5'-NUC, 5'-nucleotidase; PCr, phosphocreatine; P_k inorganic phosphate; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C; PLD, phospholipase D; PNP purine nucleoside phosphorylase; TNF-a, tumor necrosis factor-a; XDH/XO, xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase. *(Reproduced with permission from Headrick JP Hack B, Ashton KJ:*

contribuție mai controversată, dar pare să reducă aderența neutrofilelor [72] și daunele ulterioare în timpul leziunii de reperfuzie. [73] În modelele animale de leziuni de reperfuzie miocardică, AMP579 a demonstrat efecte cardioprotectoare superioare în comparație cu adenozina, posibil datorită unei inhibari superioare a leziunii țesutului vascular și miocardic indusă de neutrofile. [74] Studiul AmP579 Delivery for Myocardial Infarct Reduction (ADMIRE) a fost conceput pentru a găsi cea mai eficientă doză de AmP579 la pacienții cu STEMI tratați cu PCI primară. [75] În acest scop, 311 pacienți au fost randomizați fie la trei doze diferite de AmP579, fie la placebo intravenos timp de 6 ore. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește dimensiunea finală a infarctului sau indicele de salvare miocardic după ajustarea arterei legate de infarct, timpul până la reperfuzie și fluxul TIMI inițial. De asemenea, ratele evenimentelor adverse au fost similare între grupuri la 4 săptămâni și la 6 luni. ADMIRE nu a demonstrat un beneficiu al AmP579 asupra dimensiunii infarctului sau asupra rezultatelor clinice.

Luate împreună, studiile prezentate în această secțiune nu reușesc să arate un beneficiu clinic clar al adenozinei adjuvante cu o terapie de reperfuzie în timp util. Sunt necesare studii suplimentare, totuși, pentru a explora pe deplin consecințele efectului benefic al adenozinei asupra dimensiunii infarctului și a funcției microvasculare.

Terapii anti-leucocite

Endoteliul servește ca o barieră naturală care protejează țesutul organului de anumite elemente care circulă în sânge. Endoteliul este în mod normal responsabil pentru orchestrarea traficului de leucocite în miocard (vezi Fig. 25-3). Ca răspuns la hipoxie, endoteliul suferă o serie de modificări transcripționale și non-transcripționale similare cu cele observate în timpul inflamației acute. [76] PMN-urile migrează în mod normal în țesutul ischemic. Odată introduse, se crede că PMN provoacă leziuni tisulare directe și amplifică răspunsul inflamator în timpul reperfuziei. [77] În timpul unui IAM, deteriorarea microvasculară și întreruperea barierei endoteliului permit un aflux masiv de PMN în miezul necrotic și în miocardul viabil din jur. La fel, PMN-urile secretă factori care perturbă bariera endotelială și favorizează formarea edemului tisular. [78]

Leucocitele transmigrează țesutul printr-o serie de etape complexe care implică ancorarea moleculelor exprimate de endoteliu. Neutrofilele circulante care exprimă ligandul glicoproteină P-selectină 1 (PSGL-1) sunt inițial captate de receptorul endotelial P-selectină (CD62P). Această interacțiune cu afinitate scăzută permite neutrofilelor să-și încetinească cursul și să se rotească pe endoteliu până când aderă mai ferm. Acest proces este mediat de ligatura leucocitelor Ș 2

integrinele CD11a/CD18 și ICAM-1 endotelial. Odată strâns legate de endoteliu, leucocitele pot transmigra în țesutul ischemic, unde eliberează specii reactive de oxigen toxice și alte substanțe proinflamatorii.

După un infarct miocardic, intervențiile farmacologice care vizează leucocitele pot fi regrupate în trei ținte distincte: inhibarea sintezei moleculelor de adeziune a leucocitelor (cum ar fi CD11a/CD18), inhibarea angajării receptorului și a aderenței celulelor endoteliale (cum ar fi eliberarea media de inhibare a selectinei P, cum ar fi factorul de activare a plăcii inflamatorii). (PAF) și leucotrienă B4 (LTB4). Atât P-selectina, cât și CD11a/CD18 au fost testate recent la pacienții cu STEMI.

Inhibitori de P-selectină

P-selectina (CD62P) este o moleculă de adeziune care joacă un rol critic în migrarea leucocitelor prin pereții vasculari. Ligandul P-selectinei, PSGL-1, este exprimat constitutiv de leucocite. P-selectina este implicată în aderarea trombocitelor la endoteliu și s-a demonstrat că joacă un rol important în procesul de aterogeneză. Studii convingătoare au arătat că animalele lipsite de P-selectină au o tendință scăzută de a dezvolta plăci aterosclerotice. [79] După experimente promițătoare pe animale, interferența dintre P-selectină și PSGL-1 prin intermediul unui anticorp monoclonal era de așteptat să faciliteze fibrinoliza și să scadă dimensiunea infarctului prin controlul migrării leucocitelor în zonele necrotice. [80-83] Datorită efectelor sale antitrombotice și antiinflamatorii, inhibarea P-selectinei părea a fi o țintă promițătoare în timpul IM acut.

Studiul P-selectin antagonist Limiting Myonecrosis (PSALM) a testat un ligand-imunoglobulină glicoproteină P-selectină recombinant (rPSGL-Ig) la pacienții cu STEMI care se prezintă în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor și tratați cu alteplasă. [84] Antagonistul de P-selectină modificat a combinat ligandul de mare afinitate al porțiunii amino-terminale a PSGL-1 cu o regiune Fc (fragment cristalizabil) a IgG1 umană. Pacienții au fost repartizați aleatoriu unui singur bolus intravenos de 75 mg de rPSGL-lg, 150 mg de rPSGL-lg sau placebo. Studiul a testat beneficiul potențial al rPSGL-Ig asupra reducerii dimensiunii infarctului folosind tomografia cu emisie de pozitroni pentru a cuantifica fluxul sanguin miocardic în teritoriul infarctului, normalizat pentru bazinul de sânge echilibrat sistemic. Un total de 88 de pacienți au fost înrolați înainte ca studiul să fie oprit prematur de către sponsor. La 5 zile, dimensiunea normalizată a infarctului nu a fost diferită statistic între pacienții tratați cu placebo și pacienții tratați fie cu doze mici, fie cu doze mari de rPSGL-lg (9,1% față de 3,8% față de 4,3%). Studiul PSALM a fost oprit după ce un studiu amplu (RHAPSODY) nu a demonstrat niciun beneficiu al rPSGL-Ig adjuvant asupra vitezei rezoluției segmentului ST și a reducerii dimensiunii infarctului la aproape 600 de pacienți cu STEMI tratați cu fibrinoliză. [85, 86] Studiul RHAPSODY nu a reușit să arate niciun efect semnificativ al rPSGL-Ig asupra îmbunătățirii FEVS și a apariției decesului, accidentului vascular cerebral și IM la 30 sau 180 de zile. Spre deosebire de ceea ce era de așteptat pe baza datelor pe animale, a existat o întârziere semnificativă în reperfuzia miocardică observată la pacienții tratați cu rPSGL-Ig, așa cum se arată printr-o prelungire semnificativă a timpului până la rezoluția segmentului ST (P = 0,008). Redundanța căilor inflamatorii la mamifere poate explica lipsa de eficacitate a inhibării selective a P-selectinei. [79]

Blocarea receptorilor de integrine CD11/CD18

Neutrofilele încep să se acumuleze la periferia miocardului necrotic încă de la 8 ore după debutul infarctului. [13] Leucocitele transmigrează după ce își ligează Ș $_2$ Integ clătiți CD11a/CD18 la ICAM-1. Folosind un raționament similar cu inhibitorii de P-selectină, blocarea receptorului de integrină CD11/CD18 a fost testat în două studii randomizate controlate independente. Studiul LIMIT-AMI a fost conceput pentru a defini siguranța și eficacitatea unui rhuMAb CD18, un anticorp monoclonal umanizat recombinant împotriva subunității CD18 a p $_2$ receptorii de adeziune a integrinei la 394 de pacienți cu IAM. [87] Acest studiu randomizat, dublu-orb, a comparat două doze intravenoase de medicament de studiu (0,5 mg/kg vs. 2,0 mg/kg) cu placebo, administrat concomitent cu terapia trombolitică. La 90 de minute după începerea fibrinolizei, numărul de cadre TIMI corectat (punctul final primar) a fost similar între grupuri, la fel ca procentul de pacienți cu o rezoluție a denivelării segmentului ST la 3 ore. Dimensiunea infarctului miocardic (evaluată prin ^{99m}Tc-sestamibi SPECT) a fost, de asemenea, similară, la fel ca și ratele evenimentelor clinice adverse. Comparativ cu placebo, administrarea sistemică a medicamentului de studiu a dus la un vârf al globulelor albe circulante la 24 de ore, care s-a rezolvat rapid cu 72 de ore, fără efect aparent asupra altor compartimente sanguine.

Studiul HALT-MI a testat dacă Hu23F2G, un anticorp umanizat îndreptat împotriva tuturor izoformelor receptorilor de integrină CD11/CD18, [182] ar reduce dimensiunea infarctului la pacienții cu IAM tratați cu PCI primară. HALT-MI a repartizat aleatoriu 420 de pacienți fie la Hu23F2G (0,3 mg/kg sau 1,0 mg/kg) fie la placebo administrat înainte de ICP primar. Mărimea infarctului de ventricul stâng măsurată prin SPECT a fost utilizată ca punct final al studiului primar. Medicamentul de studiu a fost administrat ca un singur bolus intravenos timp de 1 până la 2 minute. S-a demonstrat că dozele de Hu23F2G utilizate în studiu saturează până la 80% din receptorii integrinei CD11/CD18 timp de 12 până la 24 de ore la voluntari sănătoși. Dimensiunea finală a infarctului pentru populația cu intenție de tratament a fost similară în grupurile cu 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg și placebo (16% față de 17,2% față de 16,4%, respectiv; P = 0,80). Dimensiunile infarctului măsurate la momentul inițial cu aria creatinkinazei MB (CK-MB) sub curbă (AUC) timp de 24 de ore au fost, de asemenea, similare. Nu a fost detectată nicio diferență în rata evenimentelor clinice adverse la 30 de zile. Așa cum a fost cazul studiului LIMIT-AMI, infecțiile minore (în principal infecții ale tractului urinar) au fost mai frecvente în grupurile de tratament activ. Împreună, studiul LIMIT-AMI și HALT-MI arată lipsa efectelor cardiace benefice ale blocării CD18 la pacienții cu IAM.

Timpul scurs între debutul infarctului miocardic și administrarea blocanților receptorului integrinei CD11/CD18 a variat semnificativ între animale și oameni. Această diferență a fost sugerată ca parte a explicației pentru constatările discrepante observate între experimentele pe animale și acest (și alte) studii clinice. În majoritatea experimentelor pe animale, medicamentul de studiu a fost administrat în 45 până la 60 de minute după ligatura arterei coronare. În studiul LIMIT-AMI, timpul median până la apariția simptomelor a fost de 2,7 ore, de exemplu. Întârzierile observate la oameni ar putea să fi dus la o povară mai mare asupra rupturii barierei celulelor endoteliale. Presupunând că acest lucru este adevărat, permeabilitatea mai mare a endotelului ar fi permis în schimb o circulație liberă a neutrofilelor în miocardul lezat, ocolind, prin urmare, mecanismul obișnuit de adeziune intercelulară Mac-1 . Interesant, nu s-au observat efecte favorabile cu administrarea târzie a blocantului receptorului de integrină CD11/CD18 în infarctul miocardic experimental. [89-96]

Inhibitori de complement

Inhibitorii complementului în general și pexelizumab în special sunt printre cei mai studiați agenți antiinflamatori în SCA. Programul de dezvoltare pentru pexelizumab a înrolat peste 15.000 de pacienți cu o boală cardiacă ischemică în diverse investigații randomizate. [97] Pexelizumab este unul dintre puținele medicamente antiinflamatoare testate oficial într-un studiu clinic de fază III al IAM. [98]

Doi inhibitori ai sistemului complement au fost testați la pacienții cu STEMI: calea clasică, prin

 inhibarea Cl-(esterazei); și calea comună finală, prin inhibarea C5. S-a demonstrat că inhibitorii C1-(esterazei) reduc considerabil leziunea de reperfuzie în modelele translaționale ale IMA. [99, 100] În 2002, de Zwaan și colegii au raportat efectul unui inhibitor C1 purificat din plasmă umană (Cetor; CLB, Olanda) și administrat timp de 48 de ore la pacienții cu IAM recent. [101] Medicamentul de studiu a fost început nu mai devreme de 6 ore de la debutul simptomelor. În această serie, a fost observată o reducere dependentă de doză a activității complementului. În subgrupul de pacienți reperfuzați cu succes cu trombolitice, zona de sub curba pentru masa de troponină și creatinina kinază-MB a fost semnificativ redusă în comparație cu pacienții martor netratați (36% și 57%; *P* = 0,001). Administrarea intravenoasă a inhibitorilor C1-(esterazei), care înainte de acest experiment era limitată la pacienții cu angioedem ereditar, a fost considerată sigură la doze de până la 100 U/kg la pacienții adulți cu STEMI recent. Medicamentul pare să aibă o fereastră terapeutică îngustă; tromboză extinsă a fost găsită la porcii care au primit 200 U/kg de inhibitor C1 înainte de reperfuzia coronariană. [102] Îngrijorări privind siguranța cu privire la inhibitorii C1-(esterazei) au fost ridicate după ce s-au observat 9 decese din cauza trombozei venoase la nou-născuți care au primit mai mult de 300 U/kg de inhibitor C1 [25] pentru a reduce scurgerea capilară în timpul intervențiilor chirurgicale cardiace majore. [101, 103]

Mai recent, un alt inhibitor de C1-(esteraza) a fost evaluat la 57 de pacienți cu STEMI în curs de desfășurare tratați cu reperfuzie prin intervenție chirurgicală de bypass coronarian de urgență. [104] Pacienții au fost randomizați fie la inhibitor (ZLB Behrig, Marburg, Germania) fie la placebo. Toate intervențiile chirurgicale au fost efectuate folosind tehnici standard de cardioplegie. În acest context, nivelurile serice maxime ale troponinei I nu au fost semnificativ - diferite între grupuri, nefiind nici un beneficiu al inhibării C1-(esterazei) în acest studiu mic. O analiză de subgrup a sugerat că tratamentul ar putea reduce dimensiunea infarctului dacă este administrat în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor. În mod interesant , eficacitatea inhibării C1 a fost confirmată de o creștere semnificativă a activității de inhibare a C1 serice, împreună cu o concentrație redusă a fragmentelor de complement C3c și C4 la 24 de ore în sângele pacienților înrolați în brațul de tratament activ. Nu au fost raportate evenimente adverse legate de medicamente. De remarcat, nu au fost observate tulburări postoperatorii de coagulare sau trombotică. La 30 de zile, ratele de deces, accident vascular cerebral, sângerare majoră și insuficiență renală au fost similare între grupuri.

Pexelizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant la C5. Pexelizumab blochează amplificarea reacției inflamatorii declanșate de cascada complementului prin inhibarea conversiei C5 în C5a, o anafilatoxină și în C5b, un precursor al complexului de atac membranar C5b-9 (MAC). Studiul COMPlement inhibitor in myocardial infarct treated with thromboLYtics (COMPLY) a fost o investigație de fază II concepută pentru a evalua eficacitatea pexelizumab ca adjuvant la fibrinoliză la pacienții cu STEMI în curs de desfășurare. [105] Studiul a randomizat 943 de pacienți fie la un singur bolus de pexelizumab (2,0 mg/kg), fie la un bolus de pexelizumab plus o perfuzie (0,05 mg/kg/h x 20 ore) sau la placebo potrivit. Dimensiunea mediană a infarctului, determinată de ASC CK-MB, nu s-a modificat prin tratament și nici incidența compozită de 90 de zile a decesului, ICC, șoc cardiogen sau accident vascular cerebral (bolus, 18,4%; bolus plus perfuzie, 19,7%; placebo, 18,6%).

În paralel cu studiul COMPLY, studiul privind inhibiția COMPlementului în infarctul miocardic tratat cu angioplastie (COMMA) a evaluat dacă pexelizumab a scăzut dimensiunea infarctului la pacienții cu STEMI reperfuzați de ICP primară. [106] În acest scop, 960 de pacienți au fost randomizați fie la un singur bolus de pexelizumab (2,0 mg/kg), fie la un bolus de pexelizumab (2,0 mg/kg) cu o perfuzie (0,05 mg/kg/h x 20 ore) sau placebo. Bolusul de pexelizumab sau placebo corespunzător trebuia administrat înainte de prima activare a dispozitivului. În timp ce administrarea de pexelizumab a inhibat eficient activitatea complementului plasmatic, nu a redus dimensiunea infarctului, măsurată prin ASC CK-MB (*P* = 0,89). De asemenea, compusul de 90 de zile de deces, insuficiență cardiacă nouă sau agravată și accident vascular cerebral a apărut la 8,5% dintre pacienții tratați în bolus plus perfuzie, comparativ cu 11,1% dintre pacienții cu placebo (risc relativ [RR], 0,77; IC 95%, 0,46 până la 1,29). De interes, pexelizumab administrat în bolus plus o perfuzie a fost asociat cu o reducere semnificativ semnificativă a mortalității (RR, 0,30; 95% CI, 0,11 până la 0,81) și a șocului cardiogen (RR, 0,55; 95% CI, 0,23 până la 1,29), în comparație cu placebo. La 6 luni, diferența de mortalitate a fost încă semnificativă (RR, 0,43; 95% CI, 0,20 până la 0,94). Mortalitatea în rândul pacienților tratați cu un singur bolus de pexelizumab a fost intermediară față de mortalitatea observată cu grupele bolus plus perfuzie și placebo, sugerând o relație doză-răspuns. Contradicția aparentă dintre supraviețuirea îmbunătățită și lipsa reducerii dimensiunii infarctului cu pexelizumab în studiul COMMA i-a determinat pe cercetători să emită ipoteza că medicamentul de studiu ar fi putut media efectul său printr-o reducere a inflamației la nivel sistemic și/sau prin alte efecte asupra vindecării, cum ar fi reducerea apoptozei. În studiul COMMA, nivelurile plasmatice mai mari ale proteinei C-reactive și ale interleukinei-6 (IL-6) la momentul inițial, 24 de ore și 72 de ore au fost asociate semnificativ cu o mortalitate crescută. Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu pexelizumab au prezentat o scădere a nivelurilor circulante de proteină C-reactivă și IL-6 la 24 de ore după administrarea medicamentului de studiu (25,5 mg/L vs. 17,1 mg/L, *P* = 0,03 și 63,8 pg/mL vs. 51,0 pg/mL, respectiv = 51,0 pg/mL, *P*). [107] Această ipoteză și sugestia unui beneficiu de mortalitate găsit în COMMA au fost apoi testate pentru validare într-un studiu de fază III, studiul APEX-AMI.

Studiul Evaluarea pexelizumab în infarctul miocardic acut (APEX AMI) a comparat pexelizumab (bolus plus perfuzie) cu placebo ca adjuvant la PCI primară. [98] APEX-AMI a fost un studiu de fază III multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, care a înrolat pacienți cu supradenivelare anterioară a ST sau supradenivelare inferioară plus depresie ST precordială dreaptă. Studiul a fost oprit devreme după ce un studiu amplu cu pexelizumab în cadrul operației de bypass a fost negativ. APEX IMA a arătat că la 30 de zile, nu a existat nicio diferență în mortalitatea de orice cauză între pexelizumab și placebo (4,1% față de 3,9%, respectiv; HR, 1,04; 95% CI, 0,80 până la 1,35; *P* = 0,78). Punctele finale compozite ale decesului, șocului sau insuficienței cardiace au fost, de asemenea, similare (9,0% față de 9,2%, respectiv; HR, 0,98; 95% CI, 0,83 până la 1,16; *P* = 0,81). În ciuda eforturilor de a înrola pacienții cu risc ridicat, rata de evenimente surprinzător de scăzută observată de fapt a făcut de imaginat că studiul a fost sub putere pentru a detecta un beneficiu al tratamentului (eroare de tip II). [106, 108] Cu toate acestea, lipsa unui beneficiu substanțial al pexelizumab la pacienții cu STEMI a fost recent evidențiată printr-o meta- analiza care include studiile COMPLY, COMMA și APEX-AMI (*n* = 7019). [97] În această analiză, adăugarea pexelizumab la reperfuzia mecanică sau farmacologică nu a modificat ratele de deces (OR, 0,79; 95% CI, 0,61 până la 1,03; *P* = 0,11), infarct miocardic (OR, 1,04; 95% CI, 0,89 până la 0,24 *;* 0,24; 95% CI, 0,66 până la 1,38; *P* = 0,8), sau insuficiență cardiacă congestivă (OR, 1,0; 95% CI, 0,82 până la 1,22; *P* = 0,99). În aceeași meta-analiză, pexelizumab a fost asociat cu o reducere semnificativă a mortalității atunci când a fost administrat pacienților supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (OR, 0,74; IC 95%, 0,58 până la 0,94; *P* = 0,01), o altă condiție de ischemie/reperfuzie. Această contradicție aparentă ar putea fi explicată prin variația momentului de administrare a pexelizumabului și/sau rolul variat al complementului în leziunea de reperfuzie în cele două condiții. [97]

ITF-1697

ITF-1697 este o tetrapeptidă LyS-Pro modificată chimic (Gly-(Et)Lys-Pro-Arg) care corespunde secvenței de la 113 la 116 a proteinei C-reactive. ITF-1697 exercită un antianafilactic

activitatea [109] și a fost testat în cel puțin două studii clinice distincte pe pacienți cu IM. [110, 111] Deși practic nu au fost publicate în mod oficial informații preclinice, înainte de apariția studiilor în 2004, s-a spus că ITF-1697 reduce leziunea de reperfuzie prin prevenirea aderenței și extravazarii PMN și prin limitarea creșterii permeabilității vasculare și a blocării microcapilare observate în timpul lipsei refluxului. [110] În Protecția împotriva leziunilor de reperfuzie în infarctul miocardic acut (PARI-MI), patru regimuri de doză de ITF-1697 adjuvant au fost comparate cu placebo la pacienții cu IAM care erau eligibili pentru PCI. În PARI-AMI, nici o relație de doză, nici un beneficiu nu au putut fi observate în ceea ce privește dimensiunea infarctului, fluxul sanguin coronarian post-procedural sau rezultatul clinic.

Intervenții antiinflamatorii emergente

Eritropoietina

În ultimul deceniu, înțelegerea noastră a rolului jucat de eritropoietina (EPO) a trecut treptat de la un concept de strict hematopoieză la un rol mai larg, inclusiv anti-hipoxie. [112] Eritropoietina pare să joace un rol important în dezvoltarea inimii și apărarea acesteia împotriva rănilor. În timpul embriogenezei, inactivarea receptorilor de eryth-ropoietină duce la defecte ale morfogenezei cardiace. [113] Descoperirea că cardiomiocitele exprimă receptorul pentru eritropoietina a deschis calea către o serie de investigații pentru a testa rolul protector în timpul stresului ischemic. [114] Tratamentul cu eritropoietină recombinată umană la modelele animale de ischemie-reperfuzie a fost asociat cu o dimensiune redusă a infarctului miocardic [115] și îmbunătățirea recuperării funcționale a ventriculului stâng. [116, 117] Eritropoietina stimulează neovascularizarea postnatală prin îmbunătățirea - mobilizării celulelor precursoare endoteliale din măduva osoasă. [118] De asemenea, eritropoietina inhibă apoptoza indusă de hipoxia miocitelor cardiace prin căi dependente de PI3K-Akt, [117, 119] care ar putea favoriza vindecarea miocardică. Erythropoietina exercită, de asemenea, un efect antiinflamator puternic la nivelul miocardului, unde s-a demonstrat că inhibă direct IL-6, factorul de necroză tumorală -a (TNF -a) și proteina moatractantă a monocitelor [120, 121.] și pentru a bloca componenta inflamatorie acută a leziunii de reperfuzie prin inducerea AP-1. [122] Eritropoietina reduce semnificativ infiltrarea celulelor inflamatorii și fibroza la modelele animale de infarct miocardic [123, 124] si insuficienta cardiaca congestiva cronica. [125]

Nu se știe dacă eritropoietina are un efect protector împotriva leziunilor de ischemie-reperfuzie la om. Recent, niveluri ridicate de eritropoietină endogene au fost asociate cu o dimensiune mai mică a infarctului la pacienții tratați cu intervenție coronariană percutanată primară. [126] Eficacitatea eritropoietinei recombinante este în prezent testată în mai multe studii mici de pacienți cu SCA. Într-un studiu pilot care a testat o doză unică de epoitina la pacienți cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST, nu a fost găsită o reducere semnificativă a leziunilor miocardice în comparație cu placebo. [127] În schimb, s-a observat o creștere a tensiunii arteriale sistolice în orele care au urmat eritropoietinei (+10 mm Hg ± 16 mm Hg pentru epoitină vs. -6 mm Hg ± 16 mm Hg pentru placebo, P = 0,007), ceea ce este o constatare surprinzătoare pentru o terapie pe termen scurt. [128] La pacienții cu STEMI tratați cu PCI primară, o singură doză mare intravenoasă de darbepoetină alfa [129] sau eritropoietina [130] a fost sigur și bine tolerat. În 2009, Binbrek și colegii. au raportat efectul Ș -EPO (un singur bolus IV de 30.000 UI înainte de tenecteplază) comparativ cu îngrijirea standard la 236 de pacienți internați cu STEMI în mai puțin de 6 ore de la debutul simptomelor. În ciuda EPO, indicele de mărime a infarctului a fost practic identic în EPO și grupurile de control (12,4 ± 0,9 vs. 13,2 ± 0,1 echivalenți gram creatin kinază-MB, respectiv , datele prezentate ca medie ± SE, P = NS). [131] La externare, FEVS a fost similară în ambele grupuri. Rezultatele acestui proces

a determinat studii de confirmare mai ample care sunt în prezent în curs de **testare** pentru a testa efectul EPO la pacienții cu STEMI. [132-135]

Terapia celulară

Inflamația este o țintă presupusă a terapiei celulare în inima bolnavă. Anumite populații de celule pot fi predispuse în mod natural la inhibarea inflamației. De exemplu, celulele stem mezenchimale (MSC) au fost utilizate cu succes aparent în afecțiuni inflamatorii avansate, cum ar fi boala Crohn refractară [136] sau boala grefă contra gazdă rezistentă la steroizi. [137, 138] Celulele stem mezenchimale sau celulele stromale ale măduvei sunt o populație rară în măduva osoasă care formează nișa de susținere necesară țesutului hematopoietic pentru a-și menține funcția. S-a demonstrat că MSC-urile transplantate reduc răspunsul inflamator în mai multe modele experimentale, [138.] inclusiv după AMI. MSC-urile secretă o gamă largă de citokine pro-angiogenice și factori de creștere. [139, 140] În timpul experimentelor in vivo, MSC-urile transplantate în mediul ischemic furnizează citokine în țesuturile înconjurătoare, despre care se crede că favorizează vasculogeneza și reduce apoptoza. [141] Pe lângă un posibil efect regenerativ, secreția paracrină de citokine și factori de creștere a fost propusă ca unul dintre mecanismele pentru efectele cardioprotectoare ale MSC în timpul leziunii ischemice. [123, 142] MSC-urile nu exprimă complexul major de histocompatibilitate clasa II și molecule co-stimulatoare. Din acest motiv, MSC-urile pot interacționa direct cu celulele sistemului imunitar pentru a modula mediul antiinflamator care poate promova vindecarea și supraviețuirea celulelor deteriorate. Dacă MSC-urile pot scăpa cu adevărat de reacția sistemului imunitar este controversat. [143, 145] Experiența clinică cu MSC la pacienții cardiaci este însă limitată. [146] În comparație cu placebo, administrarea intravenoasă a MSC heterologe (Provacel) a fost asociată cu un semnal de protecție încurajator la pacienții cu STEMI recent. [147] Interesant, o îmbunătățire semnificativă a volumului expirator forțat în 1 secundă (FEV1 , a fost observată la toți pacienții tratați cu celule, sugerând un posibil efect antiinflamator pulmonar. În prezent, este în curs de desfășurare un proces de utilizare mai amplu pentru a evalua eficacitatea MSC la pacienții cu STEMI. [148]

Nu orice populație de celule pare să aibă efect antiinflamator benefic. În studiul ASTAMI, celulele mononucleare ale măduvei osoase (BMMNC) nu au fost superioare placebo în ceea ce privește îmbunătățirea funcției ventriculare stângi în urma unui STEMI. [149] În cadrul studiului, injecția intracoronară de BMMNC autolog a dus la o creștere tranzitorie, dar pronunțată, atât a IL-6 circulant, cât și a expresiei ARNm de TNF -a , împreună cu o scădere mai mică a proteinei C-reactive în zilele următoare IMA. [150] În mod interesant, cercetătorii au sugerat că îmbunătățirea funcției cardiace după terapia BMMNC a fost asociată cu o creștere tranzitorie a infarctului miocardic. [151] O mai bună înțelegere a rolului jucat de sistemul imunitar în repararea cardiacă în urma unui infarct miocardic va deschide calea către strategii mai bune de regenerare celulară. [152]

FX06

FX06 este un produs natural de fibrinogen care a fost dezvoltat inițial ca test de laborator pentru a monitoriza trombogeneza în sindromul coronarian acut. [153] FX06 este o peptidă cu 28 de aminoacizi derivată din secvența peptidică B Ș 15-42 a fragmentului de fibrină E1 umană. [153, 154] Este eliberat de plasmină în timpul fibrinolizei și se leagă de caderina endotelială vasculară (VE) pentru a interfera cu diapedeza leucocitelor peste endoteliu. [155] Receptorul pentru FX06 nu a fost identificat , dar a fost propus receptorul CD11c exprimat de neutrofile și monocite. În modelele animale de reperfuzie de ischemie, FX06 s-a dovedit că reduce substanțial nivelurile circulante de IL-6. De asemenea, a scăzut infiltrarea leucocitelor în miocardul lezat, prin urmare

 reducerea dimensiunii infarctului și formarea ulterioară a cicatricilor. [155, 156] FX06 are un timp de înjumătățire plasmatică cuprins între 11 și 17 minute (la voluntari sănătoși).[156]

În studiul FX06 în cadrul studiului Prevention of Myocardial Reperfusion Injury (FIRE), interacțiunea dintre fragmentele de fibrină, leucocite și VE-caderina a fost evaluată la 234 de pacienți care prezentau STEMI supuși ICP primar în decurs de

---

În cazul terapiilor antiinflamatorii adjuvante, discrepanța dintre reducerile consistente ale dimensiunii infarctului observate la animale

6 ore de la debutul simptomelor.[157] [158] [159] [160] Pacienții au fost repartizați aleatoriu fie la medicamentul de studiu (două bolusuri IV; 200 mg înainte ca ghidajul coronarian să traverseze leziunea și 200 mg 10 minute mai târziu), fie la placebo corespunzător. FIRE a folosit dimensiunea infarctului la 5 zile ca punct final primar, măsurat prin îmbunătățirea tardivă cu gadoliniu (LGE) pe rezonanța magnetică cardiacă (CMR), cu ajustare pentru ratele fluxului TIMI 0/1 și prezența colateralelor înainte de ICP primar. De notat, dimensiunea infarctului la momentul inițial nu a fost evaluată. La 5 zile, dimensiunea ajustată a infarctului nu a fost diferită între grupuri (19,7% pentru FX06 vs. 19,8% pentru placebo, *P* = 0,48). Interesant este că o diferență semnificativă a fost observată în dimensiunea zonei de bază necrotice (1,8 g vs. 4,2 g; *P* < 0,025, favorizând FX06). De asemenea, FX06 a dus la rate numeric mai mici de obstrucție microvasculară (27,6% față de 37,5%, *P* = 0,09) măsurate prin CMR. La 4 luni, nu au putut fi observate diferențe semnificative în îmbunătățirea totală a LGE
[25] de CMR. În general, nu au existat diferențe între grupuri în ceea ce privește ratele evenimentelor adverse legate de tratament.

Ciclosporină și analogi

Ciclosporina A a fost folosită de zeci de ani ca medicament imunosupresiv pentru a preveni respingerea după transplantul de organe solide. Ciclosporina formează împreună cu ciclofilina D un complex care inhibă calcineurina, un inductor puternic de transcripție al IL-2 și al altor limfokine. Mai recent, ciclosporina și analogii săi s-au dovedit că inhibă deschiderea porilor de tranziție ai permeabilității mitocondriale. Se crede că mitocondriile defecte joacă un rol advers major în timpul leziunilor de reperfuzie observate la transplantul de organe. [158], [159] Porii de tranziție ai permeabilității mitocondriale se găsesc în membrana interioară a mitocondriilor. În condiții normale, acești pori conduc nespecific substanțe dizolvate cu greutate moleculară mică. În timpul ischemiei și reperfuziei, calciul și speciile reactive de oxigen determină redeschiderea porilor, [160], [161]. rezultând depolarizarea mitocondrială cu decuplarea fosforilării oxidative. Decuplarea lanțului respirator face ca celulele să se epuizeze în adenozin trifosfat (ATP), ceea ce duce la moartea celulelor.[161] Eliberarea însoțitoare a citocromului *C pro-apoptotic* de către mitocondrii poate duce în continuare la moartea cardiomiocitelor.

Suprimarea farmacologică a mitocondriale pe porul de tranziție al meabilității în timpul ischemiei și reperfuziei a fost testată recent într-un studiu pilot. Piot și colegii săi au testat eficacitatea și siguranța unui singur bolus de ciclosporină administrat în momentul reperfuziei la pacienții cu STEMI tratați cu PCI primară.[162] Dimensiunea infarctului miocardic măsurată prin ASC CK de 72 de ore a fost redusă semnificativ la pacienții tratați cu ciclosporină, comparativ cu placebo (reducere relativă a dimensiunii infarctului, 40%; *P* = 0,04). Au fost măsurate, de asemenea, dimensiuni mai mici ale infarctului în rândul pacienților tratați cu ciclosporină înscriși în substudiul de rezonanță magnetică cardiacă (reducere relativă a dimensiunii infarctului, 27%; *P* = 0,04). Ratele evenimentelor clinice adverse au fost similare între grupuri. La 3 luni, fracția medie de ejecție a ventriculului stâng măsurată prin ecocardiografie a fost similară în ambele grupuri (ciclosporină, 50% ± 2% față de placebo, 47% ± 3%; *P* = 0,32). În studiu, concentrația sanguină a ciclosporinei a fost aproape nedetectabilă la majoritatea pacienților la 12 ore după administrarea medicamentului.

Pe lângă efectul său asupra porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale, ciclosporina are efecte suplimentare care ar putea contribui la protecția miocardică în timpul ischemiei/reperfuziei. In vitro, ciclosporina A pare a fi eficientă în scăderea chemotaxiei neutrofilelor, precum și în eliberarea de lizozim toxic și anion superoxid ca răspuns la stimulare.[163] De asemenea, ciclosporina reglează expresia sintetazei de oxid nitric inductibil (iNOS), care s-a dovedit că protejează miocardul în condiții ischemice.[164] Studiile clinice doveditoare cu *A* -metil-4-izoleucină ciclosporină (N1M811C), un analog al ciclosporinei fără efect imunosupresiv cunoscut, vor ajuta la clarificarea rolului jucat de porul de tranziție a permeabilității mitocondriale în timpul leziunii de reperfuzie.

p38 Inhibitor de protein kinază activat de mitogen

Protein kinaza activată de mitogen p38 (MAPK) joacă un rol cheie în inițierea și amplificarea proceselor inflamatorii. Activitatea P38 MAPK crește devreme după infarctul miocardic și pare să rămână activată timp de câteva săptămâni după aceea.[165] In vitro, p38 MAPK a fost implicat în reglarea hipertrofiei miocitelor și a apoptozei. În setările experimentale, inhibarea p38 MAPK a dus la reducerea dimensiunii infarctului în faza acută.[166] De asemenea, s-a demonstrat că remodelează favorabil ventriculul stâng în faza cronică în urma unui infarct acut.[167] Important, inhibarea p38 MAPK a modificat procesul aterogenic la modelele animale de boală coronariană cronică.[168] [169] [170] [171] [172] [173] Datorită acțiunii sale simultane asupra sistemului de coagulare și a sistemului inflamator, p38 MAPK este o țintă atrăgătoare pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute.

La om, s-a dovedit că p38 MAPK reglează procesele de coagulare prin creșterea expresiei factorului tisular pe celulele endoteliale și monocite. [166], [169] Într-un studiu de fază I, inhibitorii orali ai p38 MAPK au atenuat creșterea citokinelor proinflamatorii circulante TNF- a , IL-6 și IL-8 ca răspuns la stimularea endotoxinei. [170], [171] Inhibitorii orali p38 MAPK au fost testați cu succes limitat în afecțiunile inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă și boala Crohn. [172], [173] Sunt în curs de desfășurare studii clinice pentru a investiga p38 MAPK ca țintă pentru protecția cardiovasculară la pacienții cu SCA.

PROVOCĂRILE INVESTIGAȚILOR CLINICE PRIVIND ISCHEMIA ȘI REPERFUZIA

---

studii de model și lipsa de beneficii în studiile clinice are a ridicat mai multe întrebări cu privire la proiectarea și conduita cercetarea clinică în protecția miocardică, precum și rolul a sistemului inflamator în timpul ischemiei-reperfuziei în oameni.

Îmbunătățirea îngrijirii SCA realizată în ultimele decenii face mai dificilă arătarea beneficiilor clinice cu plăcintele terapeutice emergente. De exemplu, mortalitatea la 30 de zile a fost de până la 4%. observat în rândul pacienților tratați cu placebo într-un studiu recent STEMI. [98] Anchetatorii folosesc rezultate surogat (în principal reducerea dimensiunii infarctului în cazul terapiei antiinflamatorii) pentru a demonstra dovada principiului. Dublarea căile inflamatorii la mamifere au fost propuse ca un explicație pentru lipsa de beneficii cu o singură țintă farmaceutică interventii biologice. La fel, intervențiile utilizate în mod obișnuit în îngrijirea pacienților cu SCA, cum ar fi aspirina, statine, [54] și inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa, [174] modulează inflamatorii sistem și, prin urmare, poate dilua efectul noilor anti terapii inflamatorii.

De-a lungul anilor, o serie de critici au fost marcate a fost discutat cu privire la fiabilitatea experimentelor translaționale pentru a prezice eficacitatea clinică (Tabelul 25-3), cum ar fi eșecul

TABELUL 25-3 Diferențele majore între modelele animale și studiile clinice ale pacienților cu infarct miocardic acut

Caracteristică	Modele animale	Studii clinice	Comentarii
Subiecte	Majoritatea studiilor folosesc un grup omogen de animale sănătoase, relativ tinere, lipsite de boli coexistente.	Studiile folosesc populații eterogene de pacienți de vârstă mijlocie, cu boli coexistente, cum ar fi diabetul, hipertensiunea arterială și dislipidemia, toate acestea putând influența cardioprotecția	Încurajați utilizarea animalelor în vârstă cu boli coexistente, cum ar fi diabetul, hiperlipidemia, ateroscleroza și hipertensiunea arterială pentru a vă asigura că cardioprotecția este posibilă în aceste condiții
Medicament	În majoritatea studiilor, animalele nu primesc alte medicamente.	Pacienții pot lua diferite medicamente care pot influența cardioprotecția.	Asigurați-vă că pacienții nu primesc medicamente care ar putea interfera cu cardioprotecția.
Perioada de ischemie miocardică acută	Efectele benefice cu cardioprotecția se observă după perioade relativ scurte de ischemie, variind de la 30 la 60 min. Animalele sunt supuse la aceeași durată și severitate a ischemiei.	Majoritatea pacienților prezintă perioade mai lungi de ischemie, variind de la 3 la 12 ore. Atât durata, cât și severitatea ischemiei variază între pacienții din cadrul aceluiași studiu; acești factori pot influența cardioprotecția.	Luați în considerare selectarea anumitor grupuri de pacienți, cum ar fi cei care se prezintă devreme (< 3 ore) după debutul simptomelor sau cei cu un infarct miocardic anterior. Alternativ, utilizați modele animale mai relevante din punct de vedere clinic, cum ar fi un porc de dimensiune umană supus
Timp de reperfuzie	Majoritatea studiilor evaluează cardioprotecția după perioade relativ scurte de reperfuzie, variind de la 120 min până la 3 zile.	La pacienţi apar perioade mult mai lungi de reperfuzie, permiţând timp pentru ca efectele vindecării infarctului şi remodelării ventriculare stângi să aibă loc	Încurajați utilizarea unei perioade mai lungi de studii de reperfuzie la animale.
Model de infarct	În majoritatea studiilor, ocluzia coronariană acută este indusă mecanic în arterele coronare sănătoase.	Un infarct miocardic acut este o afecțiune inflamatorie acută. La majoritatea pacienților cu această afecțiune, ocluzia coronariană acută se datorează formării unui tromb la locul unei plăci de ateroscleroză coronariană ruptă.	Luați în considerare utilizarea modelelor animale mai relevante din punct de vedere clinic, cum ar fi animalele cu inimi aterosclerotice.
Intervenţie	Multe dintre intervențiile administrate în momentul reperfuziei miocardice nu au demonstrat cardioprotecție concludentă.	Dacă intervențiile nu au demonstrat o cardioprotecție concludentă în studiile experimentale, este puțin probabil ca acestea să fie cardioprotectoare în cadrul clinic.	În cadrul clinic, utilizați numai intervenții riguros demonstrate în studiile experimentale ca fiind în mod concludent cardioprotectoare. O abordare potențială ar fi utilizarea intervenției într-un studiu multicentric, randomizat, controlat pe modelul animal. *
Momentul intervenției	Momentul intervenției în raport cu perioada de ischemie și debutul reperfuziei miocardice este similar la toate animalele.	Momentul intervenției în raport cu perioada de ischemie și debutul reperfuziei miocardice variază între pacienți. Momentul intervenției ar trebui să fie ghidat de studiile la animale.	Luați în considerare selectarea anumitor grupuri de pacienți, cum ar fi cei care se prezintă după un anumit timp. În studiile clinice, asigurați-vă că intervenția este administrată înainte de reperfuzia miocardică.
Dimensiunea infarctului	Variază de la 30% până la 60% din volumul total de miocard la risc, oferind un spațiu mai mare pentru cardioprotecție.	Dimensiunile infarctului de 13% până la 16% exprimate ca procent din volumul ventricularului stâng (folosind SPECT) par a fi intervalul normal, ceea ce poate limita domeniul de aplicare al cardioprotecției.	Încurajați utilizarea unei măsurări mai precise a dimensiunii infarctului folosind imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă cu îmbunătățire întârziată, care poate exprima dimensiunea infarctului ca procent din zona de risc ischemic.
Puncte finale pentru cardioprotecție	Cele mai multe studii folosesc recuperarea funcției ventriculare stângi sau dimensiunea infarctului miocardic ca obiective măsurate.	Punctele finale relevante din punct de vedere clinic sunt rezultatele, cum ar fi efectele pe termen scurt și pe termen lung asupra bolii și decesului.	Luați în considerare puncte finale mai robuste în studiile pe animale, cum ar fi efectele pe termen lung asupra funcției ventriculare stângi și deces.

*Date de la Bolli R, Becker L, Gross G, et al: Myocardial protection at a crossroads: The need for translation into clinical therapy. Circ Res 2004;95:125-134 și Baxter GF, Hale SL, Miki T și colab.: Agonist de adenozină A1 la studiu de reperfuzie (AART): Rezultatele unui studiu experimental de infarct controlat, randomizat, orb, în trei centre. Cardiovasc Drugs Ther 2000;14:607-614.

Reproducere cu permisiunea lui Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007:357:1121-1135.

și lipsa comorbidităților la animale. La șoarecii senescenți, inflamația suprimată a fost asociată cu o formare întârziată a țesutului de granulație și o remodelare adversă post-infarct. [152] Animalele tinere utilizate în majoritatea experimentelor de translație pot să nu reflecte cu acuratețe procesul patologic întâlnit la adulții umani în vârstă. În plus, prezența afecțiunilor inflamatorii cronice la oameni ar putea reduce eficacitatea medicamentului experimental observat la animale. [175]

Modelul de ischemie și reperfuzie utilizat la animale folosește, în general, o ocluzie mecanică a arterei coronare, care nu implică tromboză activată și tromboză, componentele critice ale reacției inflamatorii. Această ocluzie coronariană mecanică acută la animale poate să nu reproducă în mod adecvat realitatea clinică în care mulți pacienți suferă de angină precondiționată [176] sau au rețele collaterale extinse . [177] În cele din urmă, ocluziile mecanice limitate în timp utilizate în modelele translaționale (de obicei 45 până la 60 de minute) diferă de tromboemul susținut (sau dinamic) [178] ocluzie experimentată în clinică, care durează de obicei mai mult de 2 ore. [98] Recent, a existat un apel pentru studii translaționale analoage cu studiile clinice, în care mamiferele (inclusiv primatele) ar fi randomizate la studii în orb într-o rețea de independenți.

anchetatori. [6.179.180] Doar odată ce studiile multicentrice sugerează un beneficiu medicamentul experimental ar trece la un studiu clinic de fază 1.

În ceea ce privește eficacitatea, rămâne neclar care punct final este cel mai potrivit de utilizat atunci când se studiază protecția miocardică . Variația dimensiunii infarctului înainte și după administrarea medicamentului de studiu este privită ca un rezultat surogat adecvat, deoarece reprezintă mecanismul presupus de acțiune pentru majoritatea medicamentelor antiinflamatoare adjuvante. Destul de interesant , un agent antiinflamator adjuvant care a redus cu succes dimensiunea infarctului [67] nu a redus apariția morții, ICC și reinterne într-un studiu mai mare. [68] Motivele acestei constatări sunt neclare, dar ar putea constitui o putere insuficientă pentru a demonstra un efect în studiul de fază III. În comparație cu analiza SPECT de medicină nucleară, rezoluția spațială superioară a CMR va îmbunătăți probabil capacitatea de a detecta o diferență semnificativă de dimensiune a infarctului intergrup în studiile viitoare. [181] O problemă care rămâne cu utilizarea imaginilor pentru cuantificarea mărimii infarctului este lipsa unei adevărate măsurări de bază a mărimii infarctului în majoritatea investigațiilor clinice . Din motive practice și de siguranță, cele mai multe cuantificări ale mărimii infarctului se fac între ziua 5 și 9 după infarct. [182] Markerii necrozei miocardice (zona sub curbă) pot spori tehnicile de imagistică prin furnizarea de informații complementare.

25 Farmacologia poate oferi asistență în înțelegerea rezultatelor neutre observate cu agenți antiinflamatori adjuvanti. Majoritatea medicamentelor antiinflamatorii din studiu sunt administrate pe o perioadă scurtă de timp în comparație cu reacția inflamatorie pe termen relativ lung care urmează unui IAM. În unele cazuri, se administrează un singur bolus intracoronar în momentul reperfuziei. Acest lucru poate fi insuficient pentru a oferi o protecție susținută și un beneficiu general. Beneficiul modulării inflamatorii poate sau nu să fie concentrat în perioada critică în care se crede că are loc cea mai mare parte a salvării miocardice (în 2 până la 6 ore de la debutul simptomelor). [183] Motivul pentru o fereastră de oportunitate mai lungă pentru o strategie antiinflamatoare este că sistemul imunitar și cel inflamator sunt implicate în vindecarea ventriculilor infarctați. În ceea ce privește farmacocinetica, se presupune în general că miocardul este un compartiment distinct în care medicamentele se distribuie uniform . S-a emis ipoteza că necroza observată în timpul IMA duce la eșecul barierelor naturale, cum ar fi ruperea barierei celulelor endoteliale. [87] În această ipoteză, miocardul lezat nu mai este un compartiment unic, ci este în schimb deschis unui volum de distribuție mult mai larg. Este posibil ca ocluziile mecanice limitate în timp utilizate în modelele translaționale să nu reproducă în mod adecvat ruptura barierelor endoteliale despre care se crede că apar la oameni.

Controverse în jurul naturii leziunilor de reperfuzie la oameni

În afară de modularea sistemelor imuno-inflamatorii, au fost testate și alte abordări pentru a proteja miocardul în timpul ischemiei/reperfuziei, inclusiv reducerea calciului intracelular dăunător, inhibarea apoptozei și îmbunătățirea livrării de oxigen.[45] În fața studiilor clinice uniform neutre, existența și natura leziunii de reperfuzie în infarctul miocardic uman au fost puse la îndoială. În afară de limitările testelor translaționale și clinice citate mai sus, importanța leziunii de reperfuzie asupra cardiomiocitelor poate fi exagerată. Dacă leziunea de reperfuzie cauzează în mod independent moartea celulelor a fost controversat de când conceptul a fost propus inițial. Într-un experiment clasic, Zahger și colegii nu au putut demonstra niciun semn de leziune de reperfuzie după ce au supus simultan aceleași animale la infarcturi cu și fără reperfuzie. [184, 185] În modelul utilizat, artera coronară descendentă anterioară stângă distală (LAD) a fost mai întâi ocolită printr-un șunt din artera carotidă stângă. Artera LAD a fost apoi oclusă simultan în porțiunea sa proximală și mediană, chiar deasupra locului de inserare a șuntului. De asemenea, șuntul a fost blocat temporar pentru a preveni perfuzia LAD distală. După 180 de minute de ocluzie LAD, șuntul arterial a fost redeschis și, prin urmare, a permis o reperfuzie selectivă a LAD distal, lăsând segmentul LAD proximal nereperfuzat. Acest model a avut avantajul de a elimina cea mai mare parte a variabilității fluxului sanguin colateral observată de obicei între subiecți.

Rolul jucat de neutrofile în leziunea de reperfuzie a fost, de asemenea, dezbătut de mult timp. [186, 187] Unul dintre argumentele puternice împotriva neutrofilelor derivă din faptul că leziunile de reperfuzie pot fi observate în sistemele fără neutrofile, cum ar fi pregătirea izolată a inimii. [14] Rezultatele dezamăgitoare ale investigațiilor clinice recente i-au determinat pe mulți la ipoteza că răspunsul inflamator precoce cauzat de reperfuzie poate să nu fie dăunător și poate fi de fapt un pas esențial, de dorit, pentru vindecarea cardiacă optimă. [152] Un număr tot mai mare de publicații revizuiesc contribuția inflamației ca mecanism adaptativ în drum spre conservarea țesuturilor și repararea cardiacă în timp util. [14, 188]

DIRECȚII VITORIALE

Dincolo de numeroasele ținte inflamatorii care ar putea fi investigate în viitor, o selecție mai bună a pacienților și modalități inovatoare de a furniza terapia antiinflamatoare vor oferi posibil locuri pentru utilizarea terapiei antiinflamatorii adjuvante la pacienții cu SCA. Este necesară o mai bună înțelegere a momentului diferitelor aspecte ale răspunsului inflamator, a relației sale cu daune ulterioare și a relației sale cu vindecarea.

Medicina personalizată are potențialul de a redefini modul în care studiem medicamentele antiinflamatoare mai noi. În 2004, un grup islandez a identificat variante de gene care codifică proteina de activare a 5-lipoxigenazei *(FLAP, ALOX5AP)* care a fost asociată cu un risc crescut de aproape 2 ori de infarct miocardic în populația generală. [189] În calea leucotrienelor, *FLAP* duce la producerea de leucotrienă B4 , care este un mediator al inflamației. [190] Efectul inhibării *FLAP* la pacienții cu IM purtând variantele de risc ale genei *FLAP* a fost studiat ulterior într-un mic studiu pilot, randomizat, controlat cu placebo. Administrarea inhibitorului FLAP DG-031 timp de 4 săptămâni a condus la suprimarea semnificativă și dependentă de doză a biomarkerilor inflamatori care sunt asociați cu risc crescut de evenimente IM. [191] Acest studiu de cohortă mică a sugerat pentru prima dată că s-ar putea obține un anumit succes cu terapii adjuvante antiinflamatorii prin personalizarea țintelor în funcție de genotipul pacientului. Același grup a identificat ulterior un haplotip pentru gena *LTA4H* (codând leucotriena $_{A4}$ hidrolază), care conferă un risc substanțial de infarct miocardic la afro-americani. [192]

Modalități mai bune de livrare a medicamentului de studiu pot constitui o opțiune interesantă pentru anumite medicamente. Printre diferitele explicații oferite pentru motivul pentru care medicamentele antiinflamatoare adjuvante nu s-au tradus în beneficii clinice, o posibilitate este ca medicamentul de studiu eliberat prin artera coronară sau pe calea intravenoasă să nu atingă în mod adecvat miocardul țintă. După o intervenție coronariană percutanată primară, țesutul miocardic poate să nu fie reperfuzionat, în ciuda restabilirii unui flux TIMI 3 în artera asociată infarctului. [193] Căile noi de administrare, cum ar fi sinusul coronarian, pot fi promițătoare. [194] Sinusul coronar este principala structură venoasă care drenează sângele care vine din arterele coronare și este cunoscută de ani de zile ca fiind o posibilă cale de a furniza terapii direct la inimă. [195, 196]

Studiile de dovadă a conceptului au arătat o acumulare tisulară pronunțată și homogenă de medicamente eliberate prin sinusul coronarian. [197, 198] Lipsa așa-numitului vas de rezistență între sinusul coronar și capilare a fost oferită ca o explicație a motivului pentru care perfuzia retrogradă ar putea produce o biodistribuție miocardică superioară. [199] Acest lucru ar putea fi util pentru a asigura livrarea terapiilor către miocardul țintă în timpul infarctului miocardic. Sinusul coronar poate fi, în general, canulat cu tehnici minim invazive. [194] Retroinfuzia de substanțe cardioprotectoare în sinusul coronar a fost făcută în siguranță la om, în medii clinice selectate. [200]

În cele din urmă, extinderea terapiilor pentru infarctul miocardic - pentru a îmbunătăți tolerabilitatea miocardului la ischemie/reperfuzie și pentru a îmbunătăți recuperarea miocardică oferă oportunități importante de îmbunătățire a îngrijirii pacientului.

REFERINȚE

1. Mallory GK, White PD, Salcedo-Salgar J: Viteza de vindecare a infarctului miocardic : Un studiu al anatomiei patologice în șaptezeci și două de cazuri. Am Heart J 1939;18:647-671.
2. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al: Management of acute coronary syndromes. Variații în practică și rezultat; constatările din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Eur Heart J 2002;23:1177-1189.
3. Wong CK, White HD: Rata mortalității prin infarct miocardic acut a scăzut substanțial în ultimii ani? Eur Heart J 2002;23:689-692.
4. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF: Interacțiunea factorilor de risc cardiovascular cu ischemia miocardică/leziunea de reperfuzie, precondiționarea și postcondiționarea. Pharmacol Rev 2007;59:418-458.
5. Yellon DM, Hausenloy DJ: Leziune de reperfuzie miocardică. N Engl J Med 2007;357:1121-1135.
6. Dirksen MT, Laarman GJ, Simoons ML, Duncker DJ: Leziuni de reperfuzie la oameni: o revizuire a studiilor clinice privind strategiile inhibitoare ale leziunilor de reperfuzie. Cardiovasc Res 2007;74:343-355.
7. Reimer KA, Jennings RB: „Fenomenul frontului de undă" al morții celulelor ischemice miocardice. II. Progresia transmurală a necrozei în cadrul dimensiunii patului ischemic (miocard cu risc) și fluxului colateral. Lab Invest 1979;40:633-644.
8. Braunwald E, Maroko PR: Reducerea dimensiunii infarctului — o idee al cărei timp (pentru testare) a venit. Tiraj 1974;50:206-209.
9. Frangogiannis NG: Baza mecanică a vindecării infarctului. Antioxid Redox Signal 2006;8:1907-1939.
10. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J: Mecanisme ale bolii: receptori asemănători Toll în bolile cardiovasculare. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:444-454.
11. Chandrasekar B, Freeman GL: Inducerea factorului nuclear kappaB și proteina de activare 1 în miocardul postischemic. FEBS Lett 1997;401:30-34.
12. Chatelain P, Latour JG, Tran D și colab: Acumularea de neutrofile în infarctele miocardice experimentale: Relația cu amploarea leziunii și efectul reperfuziei. Circulation 1987;75:1083-1090.
13. Hansen PR: Rolul neutrofilelor în ischemia și reperfuzia miocardică. Circulation 1995;91:1872-1885.
14. Vinten-Johansen J: Implicarea neutrofilelor în patogeneza leziunii letale de reperfuzie miocardiană. Cardiovasc Res 2004;61:481-497.
15. Weiss SJ: Distrugerea țesuturilor de către neutrofile. N Engl J Med 1989;320:365-376.
16. Badwey JA, Karnovsky ML: Specii active de oxigen și funcțiile leucocitelor fagocitare. Annu Rev Biochem 1980;49:695-726.
17. Rowe GT, Manson NH, Caplan M, Hess ML: Peroxidul de hidrogen și medierea radicalilor hidroxil a depresiei leucocitelor activate a reticulului sarcoplasmatic cardiac. Participarea căii ciclooxigenazei. Circ Res 1983;53:584-591.
18. Worthen GS, Schwab B III, Elson EL, Downey GP: Mecanica neutrofililor stimulați : rigidizarea celulelor induce reținerea în capilare. Science 1989;245:183-186.
19. Perez HD, Ohtani O, Banda D, et al: Generation of biologically active, complement-(C5) derived peptides by catepsin H. J Immunol 1983;131:397-402.
20. Shingu M, Nobunaga M: Activitate chemotactică generată în serul uman din a cincea componentă a complementului de peroxid de hidrogen. Am J Pathol 1984;117: 201-206.
21. Pinckard RN, O'Rourke RA, Crawford MH și colab.: Localizarea complementului și mediarea - leziunii ischemice în miocardul babuinului. J Clin Invest 1980;66:1050-1056.
22. Shernan SK, Fitch JC, Nussmeier NA și colab.: Impactul pexelizumab, un anticorp complementar anti-C5, asupra mortalității totale și a rezultatelor cardiovasculare adverse la pacienții cu intervenții chirurgicale cardiace supuși bypass cardiopulmonar. Ann Thorac Surg 2004; 77:942-949.
23. Fitch JC, Rollins S, Matis L și colab.: Farmacologia și eficacitatea biologică a unui inhibitor al complementului C5 anticorp recombinant, umanizat, cu un singur lanț la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian cu bypass cardiopulmonar. Tiraj 1999;100:2499-2506.
24. Vakeva AP, Agah A, Rollins SA și colab.: Infarct miocardic și apoptoză după ischemie și reperfuzie miocardică: Rolul componentelor complementului terminal și inhibarea prin terapia anti-C5. Circulation 1998;97:2259-2267.
25. Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.
26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ și colab.: Inflamație, aspirină și riscul bolilor cardiovasculare la bărbații aparent sănătoși. N Engl J Med 1997;336:973-979.
27. Solheim S, Arnesen H, Eikvar L și colab: Influența aspirinei asupra markerilor inflamatori la pacienții după infarct miocardic acut. Am Journal Cardiol 2003;92:843-845.
28. Chiang N, Gronert K, Clish CB și colab.: Șoarecii transgenici cu receptori de leucotrienă B4 dezvăluie noi roluri protectoare pentru lipoxine și lipoxinele declanșate de aspirină în reperfuzie. J Clin Invest 1999;104:309-316.
29. Bishop-Bailey D, Mitchell JA, Warner TD: COX-2 în bolile cardiovasculare. Arterio- scler Thromb Vasc Biol 2006;26:956-958.
30. Romson JL, Hook BG, Rigot VH și colab.: Efectul ibuprofenului asupra acumulării de trombocite și leucocite marcate cu indiu-111 în infarctul miocardic experimental. Tiraj 1982;66:1002-1011.
31. Hammerman H, Kloner RA, Schoen FJ și colab: Subțierea cicatricilor induse de indometacină după infarct miocardic experimental. Circulation 1983;67:1290-1295.
32. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF, Mortensen LS: Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene după infarctul miocardic acut. Grupul de studiu DAVIT. Studiu danez de infarct cu verapamil. Am J Cardiol 1999;83:1263-1265, A9.
33. Simpson PJ, Mickelson J, Fantone JC și colab: Iloprost inhibă funcția neutrofilelor in vitro și in vivo și limitează dimensiunea infarctului experimental la inima caninului. Circ Res 1987;60:666-673.
34. Topol EJ, Ellis SG, Califf RM și colab: Activator de plasminogen de tip țesut combinat și terapie cu prostaciclină pentru infarctul miocardic acut. Tromboliza și angioplastia în infarctul miocardic (TAMI) 4 Grupul de studiu. J Am Coll Cardiol 1989;14: 877-884.
35. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R: Riscul de infarct miocardic acut cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene neselective: o meta-analiză. Arthritis Res Ther 2006;8:R153.
36. Saito T, Rodger IW, Hu F, et al:. Inhibarea ciclooxigenazei-2 îmbunătățește funcția cardiacă în infarctul miocardic. Biochem Biophys Res Commun 2000;273: 772-775.
37. Altman R, Luciardi HL, Muntaner J și colab.: Evaluarea eficacității meloxicamului, un inhibitor preferențial al ciclooxigenazei-2, în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: Studiul pilot privind medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene în tratamentul anginei instabile-2 (NUT-2). Tiraj 2002;106:191-195.
38. Sievers J, Johansson BW, Nilsson SE: The Corticosteroid Treatment Of Acute Myocar dial Infarct. Cardiologia 1964;45:65-76.
39. Sholter DE, Armstrong PW: Efectele adverse ale corticosteroizilor asupra sistemului cardiovascular. Can J Cardiol 2000;16:505-511.
40. Roberts R, DeMello V, Sobel BE: Efecte nocive ale metilprednisolonului la pacienții cu infarct miocardic. Circulation 1976;53(3 Suppl):I204-I206.
41. Silverman HS, Pfeifer MP: Relația dintre utilizarea agenților antiinflamatori și ruptura peretelui liber al ventriculului stâng în timpul infarctului miocardic acut. Am J Cardiol 1987;59:363-364.
42. El-Helou V, Proulx C, Gosselin H și colab.: Tratamentul cu dexametazonă al șobolanilor post-IM atenuează inervația simpatică a regiunii infarctului. J Appl Physiol 2008;104:150-156.
43. Azar RR, Rinfret S, Theroux P, et al: Un studiu randomizat controlat cu placebo pentru a evalua eficacitatea terapiei antiinflamatorii cu metilprednisolon în angina instabilă (trial MUNA). Eur Heart J 2000;21:2026-2032.
44. Metilprednisolon ca intervenție în urma infarctului miocardic. Grupul de studii Solu- Medrol Sterile Powder AMI. J Int Med Res 1986;14(Suppl 1):1-10.
45. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, Kuntz RE: Meta-analiză a tratamentului cu corticosteroizi în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 2003;91:1055-1059.
46. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD și colab.: Efectele atorvastatinului asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute: studiul MIRACL: un studiu controlat randomizat. JAMA 2001;285:1711-1718.
47. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD și colab.: Intensivă precoce vs o strategie conservatoare întârziată de simvastatina la pacienții cu sindroame coronariene acute: faza Z a studiului de la A la Z. JAMA 2004;292:1307-1316.
48. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH și colab.: Beneficiile timpurii și târzii ale atorvastatinului în doze mari la pacienții cu sindroame coronariene acute: rezultate din studiul PROVE IT-TIMI 22. J Am Coll Cardiol 2005;46:1405-1410.
49. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL și colab: Efectele tratamentului precoce cu statine asupra rezultatelor clinice pe termen scurt în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA 2006;295:2046-2056.
50. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al: Pretratamentul cu atorvastatină îmbunătățește rezultatele la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate precoce: rezultatele studiului randomizat ARMYDA-ACS. J Am Coll Cardiol 2007;49:1272-1278.
51. Patti G, Chello M, Pasceri V și colab.: Protecția împotriva leziunilor miocardice procedurale de către atorvastatină este asociată cu niveluri mai scăzute de molecule de adeziune după intervenția coronariană percutanată: rezultate de la ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudiu. J Am Coll Cardiol 2006;48:1560-1566.
52. Ray KK, Cannon CP: Timpul timpuriu pentru a beneficia de un tratament intensiv cu statine: Ar putea fi efectele pleiotrope? Am J Cardiol 2005;96(5A):54F-60F.
53. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG și colab.: Dozele mari de atorvastatina sporesc scăderea markerilor inflamatori la pacienții cu sindroame coronariene acute în studiul MIRACL. Tiraj 2003;108:1560-1566.
54. Tiefenbacher CP, Kapitza J, Dietz V și colab.: Reducerea dimensiunii infarctului miocardic prin fluvastatină. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H59-H64.
55. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC: Inhibitorii de HMG-CoA reductază scad expresia CD11b și aderența dependentă de CD11b a monocitelor la endoteliu și reduc adezivitatea crescută a monocitelor izolate de la pacienții cu hipercolesterolemie . J Am Coll Cardiol 1997;30:1212-1217.
56. Stefanadi E, Tousoulis D, Antoniades C și colab.: Inițierea timpurie a tratamentului cu atorvastatină cu doze mici după un infarct miocardic acut cu supraîncărcare ST, scade inflamația

proces și previne leziunea și activarea endoteliului. Int J Cardiol 2009; 133:266-268.
57. Headrick JP: Precondiționarea ischemică: modificări bioenergetice și metabolice și rolul adenozinei endogene. J Mol Cell Cardiol 1996;28:1227-1240.
58. Headrick JP, Hack B, Ashton KJ: Cardioprotecție adenozinergică acută în inimile reperfuzate cu ischemie. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H1797-H1818.
59. Narayan P, Mentzer RM Jr, Lasley RD: Activarea receptorului de adenozină A1 reduce speciile reactive de oxigen și atenuează uimirea miocitelor ventriculare. J Mol Cell Cardiol 2001;33:121-129.
60. Cross HR, Murphy E, Black RG și colab: Supraexprimarea receptorilor de adenozină A(3) scade ritmul cardiac, păstrează energia și protejează inimile ischemice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283:H1562-H1568.
61. Zhao T, Xi L, Chelliah J, și colab.: Sintaza de oxid nitric inductibil mediază protecția miocardică întârziată indusă de activarea receptorilor de adenozină A(1): Dovezi de la șoareci knockout gene. Tiraj 2000;102:902-907.
62. Jordan JE, Zhao ZQ, Sato H și colab.: Activarea receptorului de adenozină A2 atenuează leziunea de reperfuzie prin inhibarea acumulării de neutrofile, generarea de superoxid și aderența endotelială coronară. J Pharmacol Exp Ther 1997;280:301-309.
63. Wollner A, Wollner S, Smith JB: Acționând prin receptorii A2, adenozina inhibă reglarea în sus a expresiei Mac-1 (Cd11b/CD18) pe neutrofilele stimulate de FMLP. Am J Respir Cell Mol Biol 1993;9:179-185.
64. Bouma MG, van den Wildenberg FA, Buurman WA: Adenozina inhibă eliberarea de citokine și expresia moleculelor de adeziune de către celulele endoteliale umane activate. Am J Physiol 1996;270(2 Pt 1):C522-C529.
65. Lee CH, Low A, Tai BC și colab.: Pretratamentul cu adenozină intracoronară reduce incidența mionecrozei după intervenția coronariană percutanată non-urgentă: un studiu prospectiv randomizat. Eur Heart J 2007;28:19-25.
66. Teoh LK, Grant R, Hulf JA, și colab.: Efectul precondiționării (ischemice și farmacologice) asupra necrozei miocardice după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare. Cardiovasc Res 2002;53:175-180.
67. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al: Adenozina ca adjuvant la terapia trombolitică pentru
25 infarctul miocardic acut: Rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo: Studiul Acute Myocardial Infarct Study of ADenosine (AMISTAD). J Am Coll Cardiol 1999;34:1711-1720.
68. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW și colab.: Un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de adenozină ca adjuvant la reperfuzie în tratamentul infarctului miocardic acut (AMISTAD-II). J Am Coll Cardiol 2005;45:1775- 1780.
69. Quintana M, Hjemdahl P, Sollevi A, și colab.: Funcția ventriculară stângă și evenimentele cardiovasculare în urma terapiei adjuvante cu adenozină în infarctul miocardic acut tratat cu tromboliza, rezultatele studiului ATenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC). Eur J Clin Pharmacol 2003;59:1-9.
70. Lievre M, Menard J, Bruckert E și colab.: Întreruperea prematură a studiului clinic din motive care nu sunt legate de eficacitate, siguranță sau fezabilitate. BMJ 2001;322:603-605.
71. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM și colab.: Protecția împotriva infarctului oferită de precondiționare este mediată de receptorii A1 de adenozină în inima iepurelui. Circulation 1991;84:350-356.
72. Todd J, Zhao ZQ, Williams MW și colab.: Adenozina intravasculară la reperfuzie reduce dimensiunea infarctului și aderența neutrofilelor. Ann Thorac Surg 1996;62:1364-1372.
73. Zhao ZQ, Todd JC, Sato H, et al: Inhibarea adenozinei a leziunii neutrofilelor în timpul reperfuziei nu implică activarea canalului K(ATP). Am J Physiol 1997; 273 (4 Pt 2): H1677-H1687.
74. Budde JM, Velez DA, Zhao Z și colab.: Studiu comparativ al AMP579 și adenozină în inhibarea leziunii vasculare și miocardice mediate de neutrofile în 24 de ore de reperfuzie. Cardiovasc Res 2000;47:294-305.
75. Kopecky SL, Aviles RJ, Bell MR, și colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doze care măsoară efectul unui agonist de adenozină asupra reducerii dimensiunii infarctului la pacienții supuși angioplastiei coronariene transluminale percutanate primare: studiul ADMIRE (AmP579 Mycardial Delivery for Infarction REODUCTION). Am Heart J 2003;146:146-152.
76. Kong T, Eltzschig HK, Karhausen J și colab.: Adeziunea leucocitelor în timpul hipoxiei este mediată de inducerea dependentă de HIF-1 a expresiei genei integrinei beta2. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:10440-10445.
77. Eltzschig HK, Collard CD: Ischemie vasculară și leziune de reperfuzie. Br Med Bull 2004;70:71-86.
78. Luscinskas FW, Ma S, Nusrat A și colab: Migrația transendotelială a leucocitelor: o afacere joncțională. Semin Immunol 2002;14:105-113.
79. Jung U, Ley K: Șoarecii cărora le lipsesc două sau toate cele trei selectine demonstrează funcții suprapuse și distincte pentru fiecare selectină. J Immunol 1999;162:6755-6762.
80. Hayward R, Campbell B, Shin YK și colab.: Ligand-1 glicoproteină P-selectină solubilă recombinantă protejează împotriva leziunilor de reperfuzie ischemică miocardică la pisici. Cardiovasc Res 1999;41:65-76.
81. Wang K, Zhou X, Zhou Z și colab.: Ligand-Ig glicoproteină P-selectină solubilă recombinantă (rPSGL-Ig) atenuează dimensiunea infarctului și activitatea mieloperoxidazei într-un model canin de ischemie-reperfuzie. Thromb Haemost 2002;88:149-154.
82. Hansen A, Kumar A, Wolf D și colab.: Evaluarea efectelor cardioprotective ale ligand-imunoglobulinei glicoproteinei P-selectină solubilă recombinată în leziunea de reperfuzie a ischemiei miocardice prin ecocardiografie de contrast miocardică în timp real. J Am Coll Cardiol 2004;44:887-891.
83. Kumar A, Villani MP, Patel UK și colab.: Forma solubilă recombinantă a PSGL-1 accelerează tromboliza și previne reocluzia într-un model porcin. Tiraj 1999;99: 1363-1369.
84. Mertens P, Maes A, Nuyts J, și colab.: ligand recombinant de glicoproteină P-selectină - imunoglobulină, un antagonist de P-selectină, ca adjuvant la tromboliza în infarctul miocardic acut. Studiul P-Selectin Antagonist Limiting Myonecrosis (PSALM). Am Heart J 2006;152:125-128.
85. Shah PK: Infarct miocardic și ischemie. J Am Coll Cardiol 2003;42:375-377.
86. Tanguay JF, Krucoff MW, Gibbons RJ și colab.: Eficacitatea unui nou antagonist P-selectină, rPSGL-Ig pentru terapia de reperfuzie în infarctul miocardic acut: studiul RAPSODY. J Am Coll Cardiol 2003;41(rezumat):404-405.
87. Baran KW, Nguyen M, McKendall GR și colab.: Trial dublu-orb, randomizat al unui anticorp anti-CD18 în combinație cu activator de plasminogen tisular recombinant pentru infarctul miocardic acut: limitarea infarctului miocardic după tromboliza în infarctul miocardic acut (Studiu LIMIT). Tiraj 2001;104: 2778-2783.
88. Yenari MA, Kunis D, Sun GH și colab.: Hu23F2G, un anticorp care recunoaște integrina leucocitară CD11/CD18, reduce leziunea într-un model de iepure de ischemie cerebrală focală tranzitorie. Exp Neurol 1998;153:223-233.
89. Arai M, Lefer DJ, So T, et al: Un anticorp anti-CD18 limitează dimensiunea infarctului și păstrează funcția ventriculară stângă la câinii cu ischemie și reperfuzie de 48 de ore. J Am Coll Cardiol 1996;27:1278-1285.
90. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, et al: Număr crescut de leucocite și evenimente adverse spitalicești la pacienții cu sindroame coronariene acute: Constatări din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Am Heart J 2004;147:42-48.
91. Aversano T, Zhou W, Nedelman M și colab.: Un anticorp monoclonal himeric IgG4 îndreptat împotriva CD18 reduce dimensiunea infarctului într-un model de primate de ischemie și reperfuzie miocardică. J Am Coll Cardiol 1995;25:781-788.
92. Horwitz LD, Kaufman D, Kong Y: Un anticorp la integrinele leucocitare atenuează leziunea vasculară coronariană din cauza ischemiei și reperfuziei la câini. Am J Physiol 1997; 272(2 Pt 2):H618-H624.
93. Sharar SR, Mihelcic DD, Han KT și colab.: Leziunea de reperfuzie ischemică în urechea de iepure este redusă atât prin blocarea aderenței leucocitelor CD18 imediată, cât și întârziată. J Immunol 1994;153:2234-2238.
94. Simpson PJ, Todd RF III, Fantone JC și colab.: Reducerea leziunii experimentale de reperfuzie miocardială canină printr-un anticorp monoclonal (anti-Mo1, anti-CD11b) care inhibă aderența leucocitelor. J Clin Invest 1988;81:624-629.
95. Jolly SR, Kane WJ, Hook BG și colab.: Reducerea dimensiunii infarctului miocardic prin epuizarea neutrofilelor: Efectul duratei ocluziei. Am Heart J 1986;112:682-690.
96. Tanaka M, Brooks SE, Richard VJ și colab.: Efectul anticorpului anti-CD18 asupra acumulării de neutrofile miocardice și a mărimii infarctului după ischemie și reperfuzie la câini. Circulation 1993;87:526-535.
97. Testa L, Van Gaal WJ, Bhindi R și colab.: Pexelizumab în boala cardiacă ischemică: O revizuire sistematică și meta-analiză pe 15.196 de pacienți. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136:884-893.
98. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX și colab.: Pexelizumab pentru infarctul miocardic acut cu denivelarea ST la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate primare : un studiu controlat randomizat. JAMA 2007;297:43-51.
99. Buerke M, Murohara T, Lefer AM: Efectele cardioprotective ale unui inhibitor al esterazei C1 în ischemia și reperfuzia miocardică. Circulation 1995;91:393-402.
100. Horstick G, Heimann A, Gotze O și colab.: Aplicarea intracoronară a inhibitorului de esterază C1 - îmbunătățește funcția cardiacă și reduce necroza miocardică într-un model experimental de ischemie și reperfuzie. Circulation 1997;95:701-708.
101. De Zwaan C, Kleine AH, Diris JH și colab.: Tratament continuu cu inhibitor C1 de 48 de ore, după terapia de reperfuzie, la pacienții cu infarct miocardic acut. Eur Heart J 2002;23:1670-1677.
102. Horstick G, Berg O, Heimann A și colab.: Aplicarea inhibitorului de C1-esterază în timpul reperfuziei miocardului ischemic: Efecte benefice versus dăunătoare legate de doză. Circulation 2001;104:3125-3131.
103. Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S și colab.: Inhibitor de C1-Esterase: un agent antiinflamator și utilizarea potențială a acestuia în tratamentul altor boli decât angioedemul ereditar. Pharmacol Rev 2000;52:91-112.
104. Thielmann M, Marggraf G, Neuhauser M și colab: Administrarea inhibitorului de C1-esterază în timpul intervenției chirurgicale de bypass coronarian de urgență în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de ST. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:285-293.
105. Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC și colab.: Efectul pexelizumab, un anticorp complementar anti-C5, ca terapie adjuvantă la fibrinoliză în infarctul miocardic acut: studiul COMPlement inhibition in myocardial infarct treated with thromboLYtics (COMPLY). Circulation 2003;108:1176-1183.
106. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD și colab.: Pexelizumab, un anticorp de complement anti-C5, ca terapie adjuvantă la intervenția coronariană percutanată primară în infarctul miocardic acut: Trialul de inhibiție a complementului în infarctul miocardic tratat cu angioplastie (COMMA). Tiraj 2003;108:1184-1190.
107. Theroux P, Armstrong PW, Mahaffey KW și colab.: Semnificația prognostică a markerilor sanguini ai inflamației la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST supuși angioplastiei primare și efectele pexelizumab, un inhibitor C5: un studiu secundar al studiului COMMA. Eur Heart J 2005;26:1964-1970.
108. Eikelboom JW, O'Donnell M: Pexelizumab nu „completează” intervenția coronară percutanată la pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea ST. JAMA 2007;297:91-92.
109. Di Pierro F, d'Atri G, Marcucci F, Leoni F: Utilizarea răspunsurilor de hipersensibilitate de tip I și de tip IV pentru a defini profilul imunofarmacologic al medicamentelor. J Pharmacol Toxicol Methods 1997;37:91-96.
110. Dirksen MT, Laarman G, van 't Hof AW, și colab: Efectul ITF-1697 asupra reperfuziei la pacienții supuși angioplastiei primare. Siguranța și eficacitatea unui nou tetrapep tide, ITF-1697. Eur Heart J 2004;25:392-400.
111. Syeda B, Kiss K, Modarressy K și colab.: Evaluarea siguranței și eficacității noii tetrapeptide ITF-1697 asupra dimensiunii infarctului după PTCA primar în infarctul miocardic acut: un studiu pilot randomizat, controlat cu placebo. Drugs RD 2004;5:141-151.
112. Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH și colab.: Eritropoietina induce neovascularizarea și îmbunătățește funcția cardiacă la șobolanii cu insuficiență cardiacă după infarctul miocardic . J Am Coll Cardiol 2005;46:125-133.
113. Wu H, Lee SH, Gao J și colab.: Inactivarea eritropoietinei duce la defecte în morfogeneza cardiacă. Development 1999;126:3597-3605.

114. Suzuki N, Ohneda O, Takahashi S și colab.: Expresia specifică eritroidei a receptorului eritropoietină a salvat șoarecii mutanți nuli de la letalitate. Blood 2002; 100:2279-2288.
115. Moon C, Krawczyk M, Ahn D și colab.: Eritropoietina reduce infarctul miocardic și declinul funcțional al ventriculului stâng după ligatura arterei coronare la șobolani. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:11612-11617.
116. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al: Inimile de la rozătoare expuse la hipoxie intermitentă sau eritropoietină sunt protejate împotriva leziunilor de ischemie-reperfuzie. Tiraj 2003;108:79-85.
117. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, și colab: Eritropoietina umană recombinantă protejează miocardul de leziuni de ischemie-reperfuzie și promovează remodelarea benefică. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:4802-4806.
118. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, et al: Eritropoietina este un stimul fiziologic puternic pentru mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale. Blood 2003;102:1340-1346.
119. Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD și colab: Eritropoietina protejează miocitele cardiace de apoptoza indusă de hipoxie printr-o cale dependentă de Akt. Biochem Biophys Res Commun 2003;308:990-994.
120. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K: Factorul hematopoietic eritropoietina stimulează neuroprotecția prin noi cascade de transducție a semnalului. J Cereb Blood Flow Metab 2002;22:503-514.
121. Maiese K, Li F, Chong ZZ: Noi căi de explorare pentru eritropoietina. JAMA 2005;293:90-95.
122. Rui T, Feng Q, Lei M, et al: Eritropoietina previne răspunsul inflamator miocardic acut indus de ischemie/reperfuzie prin inducerea AP-1. Cardiovasc Res 2005;65:719-727.
123. Copland IB, Jolicoeur EM, Gillis MA și colab: Cuplarea secreției de eritropoietină la celulele stromale mezenchimale le îmbunătățește proprietățile regenerative. Cardiovasc Res 2008;79:405-415.
124. Furlani D, Klopsch C, Gabel R și colab: Injecția intracardiacă de eritropoietină dezvăluie potențialul antiinflamator și funcțiile cardiace îmbunătățite detectate prin testul de înot forțat. Transplant Proc 2008;40:962-966.
125. Li Y, Takemura G, Okada H, et al: Reducerea expresiei citokinelor inflamatorii și deteriorarea oxidativă de către eritropoietina în insuficiența cardiacă cronică. Cardiovasc Res 2006;71:684-694.
126. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, și colab.: Nivelul ridicat de eritropoietină seric este asociat cu o dimensiune mai mică a infarctului la pacienții cu infarct miocardic acut care suferă o intervenție coronariană percutanată primară cu succes. J Am Coll Cardiol 2005;45:1406-1412.
127. Liem A, van de Woestijne AP, Bruijns E, et al: Efectul administrării EPO asupra dimensiunii infarctului miocardic la pacienții cu sindroame coronariene acute non-STE; Rezultatele unui studiu pilot. Int J Cardiol 2009;131:285-287.
128. Vaziri ND, Zhou XJ, Smith J și colab.: Efectele presoare in vivo și in vitro ale eritropoietinei la șobolani. Am J Physiol 1995;269(6 Pt 2):F838-F845.
129. Lipsic E, van der Meer P, Voors AA și colab.: Un singur bolus de darbepoetină alfa analog al eritropoetinei cu acțiune prelungită la pacienții cu infarct miocardic acut: un studiu randomizat de fezabilitate și siguranță. Cardiovasc Drugs Ther 2006;20:135-141.
130. Ferrario M, Arbustini E, Massa M și colab.: Eritropoietina în doză mare la pacienții cu infarct miocardic acut: studiu pilot, randomizat, controlat cu placebo. Int J Cardiol 2009 Nov 9. (Epub înainte de tipărire).
131. Binbrek AS, Rao NS, Al Khaja N și colab.: Eritropoietina pentru a crește salvarea miocardică indusă de tromboliza coronariană la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului st. Am J Cardiol 2009;104:1035-1040.
132. Belonje AM, Voors AA, van Gilst WH, și colab.: Efectele eritropoietinei după un infarct miocardic acut: justificarea și designul studiului unui studiu clinic prospectiv, randomizat (HEBE III). Am Heart J 2008;155:817-822.
133. Andreotti F, Agati L, Conti E, et al: Update on phase II studies of erythropoietin in acute myocardial infarct. Motivația și designul eritropoietinei exogene în infarctul miocardic acut: noi perspective și studiu de asociere cu doze (EPAMINON-DAS). J Thromb Thrombolysis 2009;28:489-495.
134. Institutul Național pentru Îmbătrânire: Reducerea expansiunii infarctului și remodelarea ventriculară cu eritropoietină după un infarct miocardic mare (REVEAL). Clinctrials gov 2009; NCT 00378352: ultima accesare pe 27 noiembrie 2009.
135. Deutsches Herzzentrum München: Studiu de eficacitate al eritropoietinei după revascularizarea în infarctul miocardic (REVIVAL-3). Clinctrials gov 2009; NCT 00390832: Accesat ultima dată pe 27 noiembrie 2009.
136. Newman RE, Yoo D, LeRoux MA, Danilkovitch-Miagkova A: Tratamentul bolilor inflamatorii cu celule stem mezenchimale. Inflamm Allergy Drug Targets 2009;8:110-123.
137. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, et al: Celule stem mezenchimale pentru tratamentul bolii grefă contra gazdă rezistente la terapie. Transplant 2006;81:1390-1397.
138. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L și colab.: Celulele stem mezenchimale pentru tratamentul bolii grefă contra gazdă acute, rezistente la steroizi, severe: un studiu de fază II. Lancet 2008;371:1579-1586.
139. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Epstein SE: Celule derivate din măduva osoasă pentru îmbunătățirea dezvoltării colaterale: mecanisme, date despre animale și experiențe clinice inițiale. Circ Res 2004;95:354-363.
140. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS și colab.: Celulele stromale derivate din măduvă exprimă gene care codifică un spectru larg de citokine arteriogenice și promovează arteriogeneza in vitro și in vivo prin mecanisme paracrine. Circ Res 2004;94:678-685.
141. Gnecchi M, He H, Liang OD și colab: Acțiunea paracrină reprezintă o protecție marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med 2005;11: 367-368.
142. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD: Dezlănțuiește-mi inima: fundamentele științifice ale reparației cardiace. J Clin Invest 2005;115:572-583.
143. Beggs KJ, Lyubimov A, Borneman JN și colab.: Consecințe imunologice ale administrării multiple, în doze mari de celule stem mezenchimale alogene la babuini. Cell Transplant 2006;15:711-721.
144. Poncelet AJ, Nizet Y, Vercruysse J, și colab.: Inhibarea răspunsului umoral la celula stem mezenchimală porcină alogene 287 cu 12 zile de tacrolimus. Transplant 2008;86:1586-1595.
145. Poncelet AJ, Denis D, Gianello P: Cellular xenotransplantation. Curr Opin Transplant de organe 2009;14:168-174.
146. Chen SL, Fang WW, Qian J și colab.: Îmbunătățirea funcției cardiace după transplantul de celule stem mezenchimale autologe de măduvă osoasă la pacienții cu infarct miocardic acut. Chin Med J (Engl) 2004;117:1443-1448.
147. Osiris therapeutics anunță rezultate pozitive într-un studiu revoluționar cu celule stem pentru tratarea bolilor de inimă. Disponibil la http://investor.osiris.com/releasedetail . cfm?ReleaseID=235227.
148. Osiris Therapeutics: perfuzie intravenoasă prochimale (celule stem umane adulte) după infarct miocardic acut (IMA). Clinicaltrials gov 2009;NCT 00877903: Accesat ultima dată pe 27 noiembrie 2009.
149. Lunde K, Solheim S, Aakhus S și colab.: Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare de măduvă osoasă în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2006;355:1199-1209.
150. Solheim S, Seljeflot IR, Lunde K și colab.: Răspunsuri inflamatorii după injectarea intracoronară a celulelor autologe de măduvă osoasă mononucleară la pacienții cu infarct miocardic acut. American Heart Journal 2008;155:55.
151. Sun J, Li SH, Liu SM și colab: Îmbunătățirea funcției cardiace după terapia cu celule de măduvă osoasă este asociată cu o creștere a inflamației miocardice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;296:H43-H50.
152. Frangogiannis NG: Sistemul imunitar și repararea cardiacă. Pharmacol Res 2008; 58:88-111.
153. Fareed J, Hoppensteadt DA, Leya F și colab.: Teste de laborator utile pentru studierea trombogenezei în sindroamele cardiace acute. Clin Chem 1998;44(8 Pt 2):1845-1853.
154. Kudryk B, Robinson D, Netre C și colab.: Măsurarea în sânge uman a fragmentelor de fibrinogen/fibrină care conțin secvența B beta 15-42. Thromb Res 1982;25: 277-291.
155. Petzelbauer P, Zacharowski PA, Miyazaki Y, și colab.: Peptida derivată din fibrină Bbeta15-42 protejează miocardul împotriva leziunilor de ischemie-reperfuzie. Nat Med 2005;11: 298-304.
156. Roesner JP, Petzelbauer P, Koch A și colab.: Peptida derivată din fibrină Bbeta15-42 este cardioprotectoare într-un model de porc de leziune a ischemiei-reperfuzie miocardică. Crit Care Med 2007;35:1730-1735.
157. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, și colab.: Efectul FX06 intravenos ca adjuvant la intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocartal cu supradenivelare a segmentului ST: Rezultatele studiului FIRE (Eficacitatea FX06 în prevenirea leziunilor de reperfuzie miocardiană). J Am Coll Cardiol 2009;53:720-729.
158. Land W, Messmer K, Evenimente E: Impactul leziunilor de ischemie/reperfuzie asupra evenimentelor cronice specifice și nespecifice, precoce și târzie după transplantul de organe. Transplantation Reviews 1996;10:108-127.
159. Theruvath TP, Zhong Z, Pediaditakis P și colab.: Minociclina și N-metil-4-izoleucină ciclosporină (NIM811) atenuează leziunile de stocare/reperfuzie după transplantul de ficat de șobolan prin suprimarea tranziției permeabilității mitocondriale. Hepatology 2008;47:236-246.
160. Crompton M, Costi A: Un poru dependent de Ca2(+) mitocondrial al inimii cu o posibilă relevanță pentru leziunile induse de re-perfuzie. Dovada că ADP facilitează interconversia porilor între stările închis și deschis. Biochem J 1990;266:33-39.
161. Javadov S, Karmazyn M: deschiderea porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale ca punct final pentru inițierea morții celulare și ca țintă presupusă pentru cardioprotecție. Cell Physiol Biochem 2007;20:1-22.
162. Piot C, Croisille P, Staat P și colab.: Efectul ciclosporinei asupra leziunii de reperfuzie în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2008;359:473-481.
163. Spisani S, Fabbri E, Muccinelli M, și colab: Inhibarea răspunsurilor neutrofilelor de către ciclosporină A. O perspectivă asupra mecanismelor moleculare. Reumatologie (Oxford) 2001;40: 794-800.
164. Obasanjo-Blackshire K, Mesquita R, Jabr RI și colab.: Calcineurin reglează expresia iNOS dependentă de NFAT și protecția cardiomiocitelor: cooperare cu tirozin kinaza Src. Cardiovasc Res 2006;71:672-683.
165. Ren J, Zhang S, Kovacs A și colab: Rolul p38alpha MAPK în apoptoza și remodelarea cardiacă după infarctul miocardic. J Mol Cell Cardiol 2005;38:617-623.
166. Ma XL, Kumar S, Gao F și colab: Inhibarea protein kinazei activate de mitogen p38 scade apoptoza cardiomiocitelor și îmbunătățește funcția cardiacă după ischemia și reperfuzia miocardică. Circulație 1999;99:1685-1691.
167. Vezi F, Thomas W, Way K, et al: p38 inhibarea protein kinazei activate de mitogen îmbunătățește funcția cardiacă și atenuează remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic la șobolan. J Am Coll Cardiol 2004;44:1679-1689.
168. Morris JB, Olzinski AR, Bernard RE și colab: inhibarea p38 MAPK reduce absorbția de oxid de fier superparamagnetic ultramic aortică într-un model de șoarece de ateroscleroză: evaluarea RMN. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:265-271.
169. Branger J, van den Blink B, Weijer S și colab.: Inhibarea coagulării, fibrinolizei și activării celulelor endoteliale de către un inhibitor al protein kinazei activate de mitogen p38 în timpul endotoxemiei umane. Blood 2003;101:4446-4448.
170. Fijen JW, Zijlstra JG, De BP și colab.: Suprimarea răspunsului clinic și al citokinelor la endotoxină de către RWJ-67657, un inhibitor de protein-kinază activat de mitogen p38, la voluntari umani sănătoși. Clin Exp Immunol 2001;124:16-20.
171. Branger J, van den Blink B, Weijer S și colab.: Efecte antiinflamatorii ale unui inhibitor de protein kinază activat de mitogen p38 în timpul endotoxemiei umane. J Immunol 2002; 168:4070-4077.
172. Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT: Eficacitatea, farmacodinamia și siguranța VX-702, un nou inhibitor p38 MAPK, în artrita reumatoidă: Rezultatele a două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. Artrita Rheum 2009;60:1232-1241.
173. Schreiber S, Feagan B, D'Haens G și colab.: Inhibarea proteinei kinazei activate de mitogen p38 oral cu BIRB 796 pentru boala Crohn activă: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:325-334.

174. Colier BS: Efecte potențiale non-glicoproteice IIb/IIIa ale abciximabului. Am Heart J 1999;138(1 Pt 2):S1-S5.
175. Galinanes M, Fowler AG: Rolul patologiilor clinice în leziunile miocardice după ischemie și reperfuzie. Cardiovasc Res 2004;61:512-521.
176. Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, et al: Angina pectoris înainte de infarctul miocardic protejează împotriva remodelării ulterioare a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol 2004;43:1511-1514.
177. Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL și colab: Importanța circulației colaterale în boala coronariană. Eur Heart J 2007;28:278-291.
178. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y și colab: Fenomenul fără reflux și morfologia leziunii la pacienții cu infarct miocardic acut. Tiraj 2002;105: 2148-2152.
179. Bolli R, Becker L, Gross G și colab: Protecția miocardică la răscruce: necesitatea traducerii în terapia clinică. Circ Res 2004;95:125-134.
180. Kloner RA, Rezkalla SH: Protecția cardiacă în timpul infarctului miocardic acut: unde ne aflăm în 2004? J Am Coll Cardiol 2004;44:276-286.
181. Granger CB, Patel MR: Căutarea protecției miocardice: Mai există speranță? J Am Coll Cardiol 2007;50:406-408.
182. Faxon DP, Gibbons RJ, Chronos NA, et al; HALT-MI I: Efectul blocării receptorului integrinei CD11/CD18 asupra dimensiunii infarctului la pacienții cu infarct miocardic acut tratați cu angioplastie directă: rezultatele studiului HALT-MI. J Am Coll Cardiol 2002;40:1199-1204.
183. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr: Facilitarea farmacologică a intervenției coronariene percutanate primare pentru infarctul miocardic acut: este panta curbei forma viitorului? JAMA 2005;293:979-986.



184. Ganz W: Demonstrarea directă la câini a absenței leziunilor de reperfuzie letale. J Thromb Thrombolysis 1997;4:105-107.
185. Zahger D, Yano J, Chaux A și colab: Absența leziunii de reperfuzie letală după 3 ore de reperfuzie. Un studiu într-un model de inimă cu un singur canin de ischemie-reperfuzie. Circulație 1995;91:2989-2994.
186. Reimer KA, Murry CE, Richard VJ: Rolul neutrofilelor și radicalilor liberi în inima ischemic-reperfuzată: de ce confuzia și controversa? J Mol Cell Cardiol 1989;21:1225-1239.

187. Bolli R: Rolul neutrofilelor în asomarea miocardică după ischemie scurtă: Sfârșitul unei controverse de șase ani (1987-1993): Cardiovasc Res 1993;27:728-730.
188. Entman ML, Youker KA, Frangogiannis N, et al: Este inflamația bună pentru inima ischemică - perspective dincolo de obișnuit. Z Kardiol 2000;89(Suppl 9):IX/82-IX/87.
189. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G și colab.: Gena care codifică proteina activatoare a 5-lipoxigenazei conferă risc de infarct miocardic și accident vascular cerebral. Nat Genet 2004;36:233-239.
190. Ford-Hutchinson AW: Leucotriene B4 în inflamație. Crit Rev Immunol 1990;10: 1-12.
191. Hakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadottir A și colab.: Efectele unui inhibitor al proteinei de activare a 5-lipoxigenazei asupra biomarkerilor asociați cu riscul infarctului miocardic : un studiu randomizat. JAMA 2005;293:2245-2256.
192. Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A, și colab.: O variantă a genei care codifică leu kotriene A4 hydrolase confers etnie-specific risk of myocardial infarct. Nat Genet 2006;38:68-74.
193. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ și colab.: Impactul perfuziei miocardice normalizate după angioplastia de succes în infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2002;39:591-597.
194. Boekstegers P, Kupatt C: Concepte și aplicații actuale ale retro-infuziei venoase coronare. Basic Res Cardiol 2004;99:373-381.
195. Beck CS, Stanton E: Revascularizarea inimii prin grefa de arteră sistemică în sinusul coronar. J Am Med Assoc 1948;137:436-442.
196. Pratt FH: Nutriția inimii prin vasele lui Thebesius și venele coronare. AJP—Legacy 1898;1:86-103.
197. Haga Y, Hatori N, Nordlander M, et al: Retroinfuzia venoasă coronară de felodipină care reduce dimensiunea infarctului fără a afecta fluxul sanguin miocardic regional. Eur Heart J 1993;14:1386-1393.
198. Ryden L, Tadokoro H, Sjoquist PO și colab: Acumulare pronunțată de metoprolol în miocardul ischemic după retroinfuzie venoasă coronară. J Cardiovasc Pharmacol 1990;15:22-28.
199. Giordano FJ: Perfuzia coronariană retrogradă: O cale superioară de a oferi terapii la inimă?*. J Am Coll Cardiol 2003;42:1129-1131.
200. Boekstegers P, Giehrl W, von DG, Steinbeck G: Sucție selectivă și retroinfuzie cu reglare a presiunii: O abordare eficientă și sigură a protecției retrograde împotriva ischemiei miocardice la pacienții supuși angioplastiei coronariene transluminale percutanate normale și cu risc ridicat. J Am Coll Cardiol 1998;31:1525-1533.
201. Kupatt C, Hinkel R, Horstkotte J, și colab: Retroinfuzia selectivă de GSH și cariporide atenuează leziunea de reperfuzie a ischemiei miocardice într-un model de porc preclinic. Cardio- vasc Res 2004;61:530-537.
202. Haahr-Pedersen S, Bjerre M, Flyvbjerg A, și colab: Nivelul activității complementului prezice disfuncția cardiacă după infarctul miocardic acut tratat cu intervenție coronariană percutanată primară. J Invaziv Cardiol 2009;21:13-19.
203. Baxter GF, Hale SL, Miki T și colab.: Agonist de adenozină A1 la studiu de reperfuzie (AART): rezultatele unui studiu experimental de infarct controlat, randomizat, orb, în trei centre. Cardiovasc Drugs Ther 2000;14:607-614.
204. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R: Efecte benefice ale adenozității intracoronare ca adjuvant la angioplastia primară în infarctul miocardic acut. Tiraj 2000;101:2154-2159.
205. Rusnak JM, Kopecky SL, Clements IP și colab.: Un anticorp monoclonal anti-CD11/CD18 la pacienții cu infarct miocardic acut care au angioplastie coronariană transluminală percutanată (studiul FESTIVAL). Am J Cardiol 2001;88:482-487.

CHAPTER 26

Plaque Passivation and Endothelial Therapy

Peter L. Thompson

Rolul central al plăcii instabile și al funcției endoteliale perturbate în sindroamele coronariene acute este descris în capitolele 6 și 17. Acest capitol trece în revistă pe scurt aceste mecanisme și potențialul de a le inversa la pacienții cu sindroame coronariene acute . Mai multe terapii dovedite a fi benefice în îmbunătățirea rezultatelor în sindroamele coronariene acute pot acționa prin stabilizarea acută a plăcii instabile și inversarea disfuncției endoteliale și sunt discutate posibile terapii viitoare.

CONCEPTUL DE PASIVAREA PLACĂ

Procesele fiziopatologice care contribuie la instabilitatea plăcii coronariene aterosclerotice sunt acum bine descrise, [1,2] și s-au înregistrat progrese considerabile în înțelegerea cauzelor inflamației și a consecințelor acesteia. [3] O placă vulnerabilă se caracterizează printr-o cantitate crescută de lipide, un conținut crescut de macrofage, celule spumoase și limfocite T și o populație redusă de colagen și celule musculare netede. [4,5] Acest lucru poate duce la ruptură sau eroziune la marginile sau regiunea umărului plăcii unde capacul fibros de deasupra este cel mai subțire și infiltrat de macrofage [6] și expuse la cea mai mare tensiune de forfecare. [7,8] Practica actuală folosește strategii antitrombotice agresive pentru a stabiliza pacientul cu sindrom coronarian acut prin țintirea adeziunii, agregării și trombozei plăcilor la nivelul arterelor coronare. Spre deosebire de starea relativ avansată a terapiilor antitrombotice, există în prezent un deficit de instrumente de diagnostic validate pentru a identifica placa instabilă și doar câteva ținte terapeutice clar identificate pentru prevenirea rupturii plăcii și creșterea stabilizării plăcii (vezi capitolul 18). Cu toate acestea, există un potențial imens de îmbunătățire a rezultatelor clinice în sindroamele coronariene acute dacă echilibrul proceselor complexe din placa instabilă poate fi înclinat spre stabilizarea endotelială și pasivizarea plăcii instabile.

Factori multipli determină echilibrul între instabilitatea și stabilitatea plăcii aterosclerotice și definesc potențialele ținte terapeutice. Factorii care afectează echilibrul dintre stabilitatea și instabilitatea plăcii sunt rezumați în Caseta 26-1 .

Acestea includ grosimea capacului fibros supraîntins, funcția celulelor musculare netede vasculare, amploarea procesului inflamator, dimensiunea fondului de lipide și degenerarea matricei de către metaloproteinaze.

Grosimea capacului fibros suprapus

Observațiile histopatologice confirmă că un capac subțire de suprafață este o caracteristică tipică a plăcii instabile, care duce la ruptură și eroziune. [6] Atât ruptura, cât și eroziunea sunt importante, iar tensiunile de forfecare pot deteriora mecanic endoteliul, fără a se produce ruptură. [9] Prin urmare, placa va fi întărită prin depunerea de colagen în capacul fibros și invers. Controlul acestui proces în placa instabilă fără a încuraja remodelarea vasculară adversă și fără a afecta sinteza matricei în alte țesuturi și organe este o provocare semnificativă.

Funcția vasculară Celulele musculare netede

Celulele musculare netede au capacitatea de a-și modula fenotipul de la celulele contractile normale la un fenotip sintetic capabil de proliferare și sinteza matriceală îmbunătățită. [10] Tranziția la - fenotipul sintetic al celulelor musculare netede este asociată cu o creștere a secreției de colagen, un proces cheie în îmbunătățirea stabilizării plăcii. [11] În contrast, placa aterosclerotică instabilă este caracterizată în mod obișnuit de un număr redus de celule musculare netede vasculare și conținut redus de colagen și o creștere a ratei de apoptoză a celulelor musculare netede. Viteza apoptozei este un determinant major al numărului de celule musculare netede vasculare din placa aterosclerotică și este guvernată de interacțiuni complexe dintre celule, matrice celulară și citokine celulare. [12] Există dovezi de creștere a apoptozei mușchilor netezi vasculari în placa de ateroscleroză a pacienților cu angină instabilă, comparativ cu angina stabilă.

BOX 26-1 Ținte potențiale pentru stabilizarea plăcii și pasivare

Grosimea calotei fibroase de deasupra Rolul sintetic al celulelor musculare netede vasculare Extinderea procesului inflamator Dimensiunea bazinului de lipide Degenerarea matricei prin metaloproteinaze

pacienți, [13] iar apoptoza a fost detectată în regiunea umărului plăcilor la locurile care par cel mai probabil să se rupă. [14] Expresia oxidului nitric (NO), îmbunătățită de citokine precum interleukina-1 beta, interferonul gamma și factorul de necroză tumorală implicat în procesul inflamator [15] și care acționează prin producerea de peroxinitrit în combinație cu radicali superoxid, este un determinant cheie al ratei de apoptoză a celulelor musculare netede. Ligandul de inducere a apoptozei (TRAIL) legat de factorul de necroză tumorală (TNF) poate avea un rol în modularea proceselor apoptotice care conduc la instabilitatea plăcii prin stimularea apoptozei macrofagelor și încurajând creșterea în interior a mușchiului neted vascular. [16] Nivelurile TRAIL sunt reduse în sindroamele coronariene acute și s-a demonstrat că TRAIL recombinant uman ameliorează ateroscleroza la șoareci. [17]

Amploarea procesului inflamator

Ateroscleroza a fost recunoscută ca un proces inflamator, [3] și plăcile instabile în special sunt caracterizate printr-un infiltrat dens de celule inflamatorii. [6] Specimenele de aterectomie de la pacienții cu sindroame coronariene acute arată o frecvență crescută a macrofagelor și limfocitelor T în comparație cu specimenele de aterectomie ale pacienților cu angină instabilă refractară. [18] Controlul infiltratului celular inflamator într-o placă aterosclerotică instabilă prin modularea moleculelor de adeziune celulară și a factorilor de migrare este o abordare potențială pentru stabilizarea plăcii instabile.

Dimensiunea bazinului de lipide

În plus față de grosimea capacului de deasupra și gradul de infiltrare celulară, gradul de stabilitate a plăcii este determinat de dimensiunea bazinului de lipide. Davies și colegii au stabilit că pragul critic al vulnerabilității la rupere a fost un volum de 50% de lipide extracelulare. [19] Modelarea computerizată a plăcilor a identificat rezistența la tracțiune circumferențială a capacului fibros ca fiind cel mai important factor de stres mecanic implicat în ruperea plăcii. [20, 21] Prin urmare, orice intervenție care poate reduce dimensiunea fondului de lipide este de natură să stabilizeze placa.

Degenerarea matricei prin metaloproteinaze

Degradarea matricei care duce la ruperea plăcii pare să se datoreze în primul rând acțiunii metaloproteinazelor matriceale (MMP). [22] Expresia MMP de către celulele musculare netede vasculare și macrofage este crescută în plăcile aterosclerotice umane. [23] Activitatea MMP-urilor este inhibată de inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor (TIMP) care apar în mod natural. TIMP-urile administrate exogen sunt ușor metabolizate și denaturate. [24]

ROLUL ENDOTELIULUI ȘI DISFUNCȚIA ENDOTELIALĂ

Endoteliul vascular este cel mai larg distribuit, dar cel mai mare „organ" din organism, echivalent ca suprafață cu un fotbal de fotbal.

Substanțe vasoactive dependente de endoteliu

Vasodilatația dependentă de endoteliu
Prostaciclina (PGI $_2$)
Factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), oxid nitric (NO)
Factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu (EDHF)

Vasoconstricție dependentă de endoteliu
Familia eicosanoide (în special tromboxanul A $_2$) Endotelina-1

BOX 26-2

câmp și în masă la cinci inimi de mărime normală. Celulele endoteliale căptușesc sistemul cardiovascular și oferă o interfață între sânge și țesuturi legate prin joncțiuni strânse, permițând comunicarea intercelulară și schimbul de substanțe dizolvate și ioni. În plus, endoteliul are funcții complexe, care modulează tonusul mușchilor netezi, mediază hemostaza, proliferarea celulară și mecanismele inflamatorii și imunitare în peretele vasului. [25] Observațiile seminale ale lui Furchgott au stabilit că vasoreglarea normală necesită prezența endoteliului. [26] Modularea tonusului vascular este dependentă de factorii de relaxare și contractare derivați din endoteliu. Acestea sunt rezumate în Caseta 26-2 .

Vasodilatația dependentă de endoteliu. Aceasta depinde de cel puțin trei vasodilatatoare derivate din endoteliu, fiecare dintre acestea reprezentând o potențială țintă terapeutică. Prima este substanța vasoactivă puternică derivată din endoteliu, *prostaciclina (PGI $_2$),* descoperită la sfârșitul anilor 1970. [27] O substanță mai labilă, difuzabilă, care a mediat vasorelaxarea dependentă de endoteliu, a fost descoperită în anii 1980 [28], denumită inițial *factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF),* este acum bine stabilită ca *oxid nitric.* [29,30] Oxidul nitric este sintetizat din precursorul său, L -arginina, cu enzima oxid nitric sintetaza. Există trei izoforme ale sintetazei de oxid nitric, n-NOS neuronal, i-NOS inductibil și e-NOS endotelial, [31] dintre care e-NOS este exprimat omniprezent în celulele endoteliale, iar genotipurile diferite oferă un anumit potențial pentru terapia genică. [32] Activitatea oxidului de azot depinde de o creștere intracelulară a calciului care este semnalată prin stimularea cu neurotransmițători precum acetilcolina sau substanța P, hormoni circulanți precum bradikinina sau stresul de forfecare. Un al treilea factor vasodilatator denumit *factor de hiperpolarizare derivat din endoteliu* (EDHF), care duce la hiperpolarizarea celulelor musculare netede prin activarea canalelor de potasiu, a fost identificat. [33]

Vasoconstricție dependentă de endoteliu. **Stricția** vasoconului este mediată de doi factori contractanți derivați de endoteliu cu acțiune directă, familia eicosanoidelor, predominant tromboxanul A2 , și endotelinele. [34] Endotelina cea mai activă în sistemul vascular este endotelina-1, stimulată de numeroși agenți endogeni, inclusiv interleukina-1, factorul de creștere transformator beta, stresul de forfecare și hipoxia. Vasoconstricția este, de asemenea, îmbunătățită de etapa finală de producție a angiotensinei II de către - enzima de conversie a angiotensinei la suprafața luminală a celulelor endoteliale. [35]

În plus față de rolul său în vasoreglare, endoteliul secretă o serie de factori protrombotici și antitrombotici, inclusiv activator tisular al plasminogenului (TPA) și inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI1). Endoteliul ajută la prevenirea aderenței spontane a agregării trombocitelor prin producerea de prostaciclină și oxid nitric.

Endoteliul conține mecanoreceptori importanți care simt modificările tensiunii de forfecare și presiunii hidrostatice; Dilatarea vaselor indusă de flux necesită un endoteliu funcțional intact [36] și stă la baza testului de dilatare mediată de flux, utilizat pe scară largă, a funcției endoteliale. [37]

Conceptul de disfuncție endotelială a fost studiat intens. [38] Celulele endoteliale sunt activate de citokinele inflamatorii interleukina-1 (IL-1), factorul de necroză tumorală -a și interferony . Celulele endoteliale activate exprimă molecule de adeziune a leucocitelor și produc factor tisular, creând un mediu procoagulant. Leziunea celulelor endoteliale are ca rezultat un endoteliu disfuncțional, care nu mai poate menține o stare tromborezistentă și promovează vasoconstricția prin reducerea producției de oxid nitric și sinteza endotelinei-1. [38] Producerea de specii reactive de oxigen ca o consecință a leziunii endoteliale potențează disfuncția endotelială prin epuizarea NO disponibil și reacționând pentru a forma peroxinitrit, care provoacă leziuni oxidative suplimentare la endoteliu. Producerea de peroxizi lipidici epuizează în continuare NO. [39] Lipoproteina oxidată de joasă densitate (LDL) acționează ca chimioatractant pentru macrofage, care la rândul lor promovează expresia moleculelor de adeziune pe suprafața endotelială. [40] Inversarea disfuncției endoteliale este o țintă viitoare importantă a terapiei la pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA), în timp ce unele dintre intervențiile utilizate în prezent pentru SCA își ating beneficiile prin inversarea funcției dis endoteliale. Acestea sunt discutate mai târziu.

TERAPII DIRECTATE PENTRU STABILIZAREA PLACEI SI CORECTAREA DISFUNCTIILOR ENDOTELIALE

Reducerea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) - inhibitori ai hidroxi-metilglutaril coenzimei A reductazei (statine)

S-a demonstrat că statinele influențează o serie de alte mecanisme independente de efectele lor de scădere a lipidelor, care se consideră a fi potențial importante în tratamentul sindroamelor coronariene acute. Studiile pe animale au relevat roluri potențiale ale statinelor în stabilizarea plăcii, prin creșterea conținutului de colagen al plăcii instabile, [41.] reducerea activării macrofagilor și a expresiei metaloproteinazelor matriceale, [42] și modularea funcției imune. Reduceri ale fibrinogenului plasmatic [43] iar factorii trombogenici au fost dem onstrați la pacienții hipercolesterolemici. [44, 45] O tendință de ameliorare a formării trombului plachetar la subiecții cu hipercolesterolemie poate fi inversată cu numai 2,4 luni de tratament cu pravastatina. [46] Au fost demonstrate îmbunătățiri timpurii ale vasodilatației dependente de endoteliu la pacienții hipercolesterolemici, [47-50.] și aceste beneficii au fost confirmate în decurs de 6 săptămâni de la începerea tratamentului cu statine la pacienții care se recuperează după un sindrom coronarian acut. [51]

Studiile clinice la pacienți stabilizați *după* un eveniment coronarian au demonstrat fără îndoială că tratamentul cu statine reduce riscul de evenimente cardiovasculare viitoare și reduce mortalitatea la pacienții cu boli cardiovasculare. [52-54] Deși ar părea logic să inițiezi un tratament preventiv secundar cât mai curând posibil după evenimentul acut, [55] „decalajul de dovezi” pentru a judeca dacă există cu adevărat un efect precoce al statinelor în sindroamele coronariene acute s-a redus recent.

Studiile clinice la scară mică au arătat că statinele au început la 2 până la 10 zile după infarctul miocardic acut (IMA) sau angina pectorală instabilă (PAU) au fost bine tolerate și asociate cu reduceri ale colesterolului total și LDL și îmbunătățiri ale funcției endoteliale. [56, 57] Aceste studii timpurii nu au evaluat rezultatele pe termen lung.

Analizele retrospective ale bazelor de date au sugerat un efect benefic pe termen scurt al terapiei cu statine înainte sau imediat după internarea la spital cu IAM. [58-60] În ciuda utilizării unor tehnici sofisticate de potrivire pentru a evalua probabilitatea de a fi prescris terapie hipolipemiantă la aceste

studii observaționale, posibilitatea de părtinire în decizia de a trata nu a putut fi exclusă, iar efectul statinelor nu a putut fi separat de efectul altor terapii hipolipemiante . Datele din studiile randomizate pentru a evalua pe deplin impactul terapiei precoce cu statine au devenit recent disponibile.

TABLE 26-1 Trials of Early Initiation of Statins in Acute Coronary Syndromes

Trial	Time of Commencement	*N*	Drugs	Patients
MIRACL[61]	24-96 hours	3086	Atorvastatin 80 mg Placebo	NSTEMI
PACT[65]	<24 hours	3408	Pravastatin 20-40 mg vs. placebo	STEMI and NSTEMI
A to Z[64]	<5 days, mean 3.7 days	4497	Tirofiban then simvastatin 40 mg vs. placebo	NSTEMI
PROVE-IT[63]	<10 days median 7 days	4162	Pravastatin 40 mg vs. atorvastatin 80 mg	NSTEMI
FLORIDA[62]	Median 8 days	540	Fluvastatin 80 mg vs. placebo	AMI

NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

Studiile clinice randomizate privind începerea precoce a statinelor după un eveniment coronarian și metaanalizele acestor studii sunt rezumate în Tabelul 26-1 .

Studiul MIRACL a fost primul studiu clinic la scară largă finalizat pentru a investiga dacă tratamentul precoce cu o statină la pacienții cu UAP sau un IAM fără undă Q este benefic . [61] MIRACL a înrolat 3086 de pacienți cu UAP sau infarct miocardic acut fără undă Q în decurs de 24 până la 96 de ore de la internarea la spital pentru randomizare la atorvastatină 80 mg pe zi sau placebo. Parametrul primar de eficacitate a fost timpul de la prima apariție a decesului, a stopului cardiac resuscitat, a infarctului miocardic non-fatal sau a anginei pectorale cu dovezi de ischemie miocardică care necesită re-spitalizare. Riscul relativ (RR) al măsurării primare a eficacității a fost 0,84 (P = 0,048, interval de încredere [IC] 95%, 0,701-0,999), iar pentru re-spitalizare pentru UAP (o componentă a măsurării primare a eficacității) a fost de 0,74 (P = 0,02, 95% IC, 95% - 0,095). Nu a existat niciun efect asupra decesului, infarctului miocardic non-letal sau stopului cardiac resuscitat. S-a observat o înjumătățire neașteptată a ratei accidentului vascular cerebral de la 1,6 la 0,8 (P = 0,05, 95% CI, 0,026-0,99). Măsura primară de eficacitate din studiul MIRACL tocmai și-a atins semnificația statistică, iar rezultatele nu au fost dovezi definitive ale unui beneficiu precoce pentru statine în tratamentul modern al sindroamelor coronariene acute. [62]

Studiul PROVE-IT a comparat efectul unui regim moderat cu statine de pravastatina 40 mg cu regimul agresiv de atorvastatina 80 mg, la 4162 de pacienți care au fost internați pentru un SCA în ultimele 10 zile. Studiul a arătat un beneficiu semnificativ al regimului cu statine mai agresiv, cu o reducere cu 16% a hazardului (HR) în favoarea atorvastatinei (P = 0,005, 95% CI, 5%-26%). [63]

Studiul de la A la Z a studiat efectul terapiei cu statine (sim vastatin) în stabilizarea cursului postcoronar la pacienții cărora li s-a administrat un inhibitor al glicoproteinei (GP) IIb/IIIa (tirofiban) în tratamentul precoce al SCA. Studiul a comparat 2265 de pacienți cu SCA care au primit 40 mg/zi de simvastatină timp de 1 lună, urmată de 80 mg/zi ulterior cu 2232

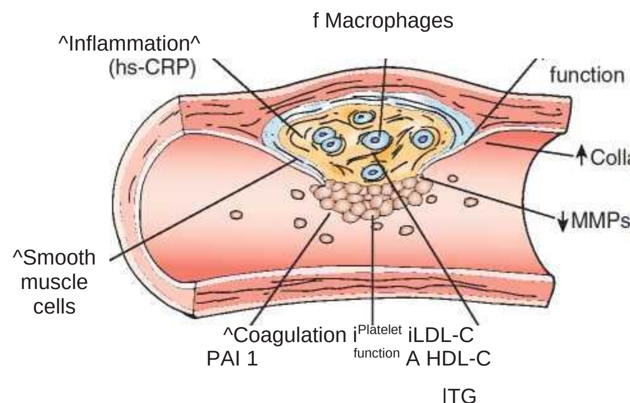


FIGURE 26-1 Potential effects of statins on unstable plaque.

pacienții cărora li sa administrat placebo timp de 4 luni, urmat de 20 mg/zi de simvastatină. Nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în punctul final primar compus al morții cardiovasculare, infarctului miocardic nonfatal, readmisie pentru SCA și accident vascular cerebral în primele 4 luni între grupuri pentru punctul final primar (HR, 1,01; IC 95%, 0,83-1,25; *P* = 0,89), dar finalul primar a fost redus de la finalul primar până la 4 luni, dar finalul primar a fost redus la 4 luni. grupul cu doză mai mare de simvastatină (HR, 0,75; 95% CI, 0,60-0,95; *P* = 0,02). [64] Rezultatele acestui studiu au fost confundate de o incidență relativ mare a miopatiei la pacienții cărora li s-a administrat simvastatină 80 mg/zi, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat doze mai mici de simvastatină (*P* = 0,02).

Două studii au început tratamentul cu statină în 24 de ore de la debutul unui sindrom coronarian acut. Studiul FLORIDA a comparat foarte timpuriu fluvastatina 80 mg pe zi cu placebo. La 545 de pacienți, statina nu a afectat ischemia la electrocardiografia ambulatorie (AECG) și nici apariția oricăror evenimente clinice majore în comparație cu placebo, dar studiul a fost insuficient de putere deoarece prevalența ischemiei instabile a fost scăzută. Studiul PACT a inițiat terapia cu statine chiar mai devreme, în 24 de ore de la debutul sindromului coronarian acut , iar obiectivul său principal a fost frecvența evenimentelor din prima lună. Studiul a fost oprit înainte ca anticipații 10 000 de pacienți să fie înrolați, dar un total de 3 408 pacienți au fost repartizați aleatoriu la tratament cu pravas tatin sau placebo potrivit. Tratamentul a fost continuat timp de 4 săptămâni; o reducere relativă a riscului de 6,4% a favorizat alocarea pravastatinei, dar nu a fost semnificativă statistic (IC 95%, 13,2%-27,6%). [65]

Momentul de începere a terapiei în studiile publicate cu statine după sindroamele coronariene acute este rezumat în Figura 26-1 .

Meta-analiză a studiilor cu statine timpurii în sindroamele coronariene acute nu a arătat niciun beneficiu asupra rezultatelor timpurii. Decesul, accidentul vascular cerebral, decesul cardiovascular, infarctul miocardian fatal sau nefatal sau procedurile de revascularizare nu au fost reduse în primele 4 luni [66] ; au existat totuși efecte asupra urmăririi prelungite, care au început să apară la 4 luni și au continuat cel puțin 2 ani. [67] Doza de statină necesară pentru a obține beneficii este mare, așa cum s-a demonstrat în studiul PROVE-IT, care a arătat că beneficiul atorvastatinei 80 mg a fost superior față de 40 mg pravastatinei. O meta-analiză a datelor de siguranță pentru statine cu doze mari față de doze mici nu a evidențiat niciun efect advers. [68] Pe baza acestor studii recente, dovezile că inițierea precoce a statinelor este considerată de nivel A și, în ghidurile recente, inițierea în spital este recomandată. [69] În rezumat, există motive întemeiate, inclusiv comoditatea și nicio dovadă a unui efect advers, pentru inițierea terapiei agresive de scădere a LDL cu o statină în spital după un sindrom coronarian acut.

Alte dovezi că statinele pot avea un efect direct de stabilizare a plăcii, independent de efectele lor de scădere a lipidelor, provin din studii care au arătat rezultate îmbunătățite cu preîncărcarea cu statine [70, 71]. și reîncărcare [72] imediat înainte de intervenția coronariană percutanată.

Creșterea lipoproteinei de înaltă densitate (HDL)

A fost explorată posibilitatea ca beneficiile reducerii LDL de către statine să poată fi potențate prin creșterea nivelurilor endogene de HDL sau cu mimetice ale HDL, dar până în prezent nu a atins punctul de aplicare clinică. Studiul ILLUMINATE al inhibitorului proteinei de transfer al esterului de colesteril (CETP) torcetrapib a fost avortat din cauza unei creșteri a mortalității de orice cauză, iar acest lucru a stimulat dezbaterea dacă creșterea HDL va fi benefică în sindroamele coronariene acute sau dacă efectele adverse din studiul ILLUMINATE s-au datorat unui efect specific de creștere a presiunii sanguine. [73] Mai multe metode alternative de creștere a HDL sunt în curs de anchetă. [74] Un studiu de perfuzie cu APO A-1 Milano la pacienții cu sindrom coronarian acut a dus la o reducere semnificativă a volumului aterosclerozei măsurat prin ecografie intravasculară. [75] Un studiu cu HDL recombinant în sindroamele coronariene acute a fost finalizat și nu a arătat niciun beneficiu asupra volumului aterosclerozei. [76] Alte studii sunt în curs de desfășurare în sindroamele coronariene acute cu HDL recombinante și mimetice HDL și ținte alternative pentru creșterea HDL. [77]

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

Prezența unui important sistem tisular renină-angiotensină este acum bine recunoscută și se estimează că mai puțin de 10% din ECA circulă în plasmă. [78] Rolul central al sistemului în peretele vascular este rezumat în Figura 26-2 .

Angiotensina II poate avea o gamă largă de efecte nocive în peretele vascular, inclusiv vasoconstricția prin stimularea producției de norepinefrină și creșterea producției de endotelină-1, care facilitează și mai mult conversia angiotensinei I în angiotensină II. De asemenea, promovează eliberarea de citokine inflamatorii, factori trombotici și metaloproteinaze. Receptorul pe bază de endoteliu care leagă LDL oxidat (receptor vechi de tip 1 asemănător lectinei, [LOX]) interacționează cu angiotensina II. Angiotensina II reglează efectele receptorilor, care pot fi blocate cu blocanți ai receptorilor angiotensinei și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. [79] Inhibitorii ECA pot bloca aceste efecte, schimbând echilibrul în favoarea efectelor vasodilatatoare, antiinflamatorii și antiproliferative.

S-a demonstrat că aceste efecte sunt semnificative clinic. [80, 81] Mai multe studii clinice ale inhibitorilor ECA au arătat îmbunătățiri ale disfuncției endoteliale coronariene la pacienții cu boală coronariană. Quinaprilul 40 mg pe zi a inversat parțial efectele vasoconstrictoare ale -acetilcolinei intracoronare la pacienții cu boală coronariană [82] ; cu toate acestea, efectele asupra progresiei aterosclerotice au fost mai puțin impresionante. [83]

Beneficiile inhibitorilor ECA asupra îmbunătățirii rezultatelor ischemice au făcut obiectul unui studiu detaliat la pacienții cu boală coronariană stabilă și la cei cu risc crescut, dar nu au fost testate direct în cadrul sindroamelor coronariene acute. Un beneficiu asupra evenimentelor ischemice la pacienții tratați cronic sugerează mecanisme de beneficiu asupra aterosclerozei coronariene independente de beneficiile bine stabilite în hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă și disfuncția ventriculară stângă . Acest lucru a fost suspectat inițial în analizele retrospective ale studiilor privind insuficiența cardiacă și postinfarct, care au arătat efecte în concordanță cu un beneficiu asupra ischemiei miocardice , în plus față de efectul ipotetizat asupra disfuncției ventriculare stângi. [84-86] Studii randomizate ale inhibitorilor ECA în

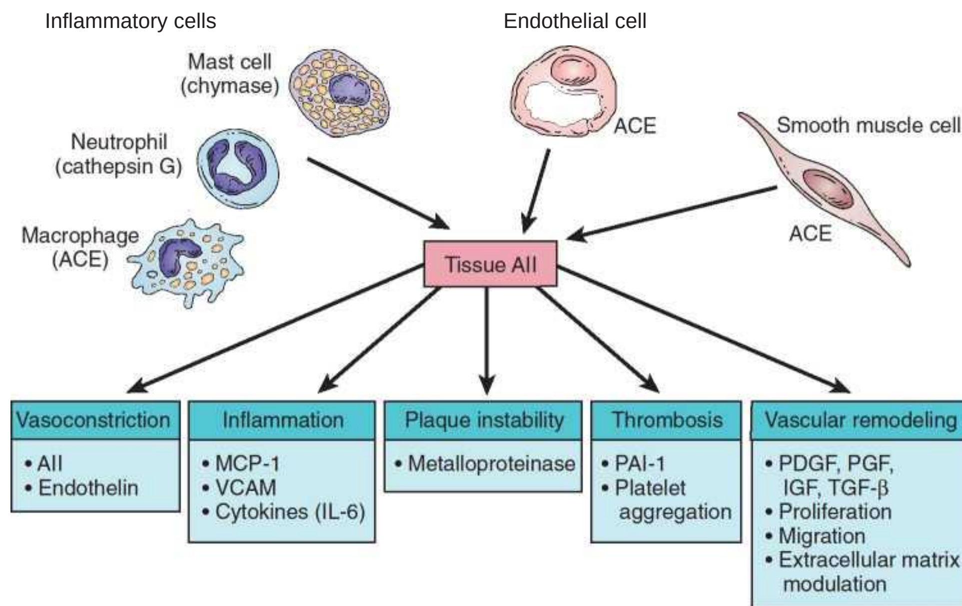


FIGURE 26-2 Effects of the tissue angiotensin system on the vessel wall. *(Modified with permission from Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al; Working Group on Tissue Angiotensin-converting enzyme, International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy; The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol 2001;88:1L-20L; Figure 4.)*

pacienții cu funcție ventriculară stângă conservată au arătat o reducere a ratelor mortalității și a evenimentelor vasculare la pacienții cu risc ridicat, inclusiv mulți diabetici (trial HOPE) [87] și la pacienții cu risc crescut postinfarct (trial EUROPA). [88] Nu a fost demonstrat niciun beneficiu la pacienții cu risc scăzut (trialul PEACE). [89] O meta-analiză ulterioară a acestor trei studii majore a susținut beneficiul inhibării ECA chiar și la pacienții cu risc scăzut. [90] Nu există date moderne despre sindroamele coronare acute și extrapolările de la pacienți stabili ar putea să nu fie relevante. Nu este încă clar dacă aceste beneficii ale inhibitorilor ECA asupra funcției endoteliale vor fi imitate de antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARAII, ARA). Un studiu preliminar cu irbesartan sugerează că are efecte asupra citokinelor și moleculelor de adeziune la pacienții cu ateroscleroză prematură, ceea ce poate fi de beneficiu potențial în pasivizarea plăcii și restabilirea disfuncției endoteliale. [91]

Studiul CHARM Preserved al pacienților internați cu funcție ventriculară stângă conservată nu a arătat niciun efect asupra mortalității sau asupra rezultatelor compozite, care au inclus infarctul miocardic nonfatal și accidentul vascular cerebral nonfatal, [92.] și un studiu pe scară largă (ONTARGET) la pacienți stabili cu boală coronariană nu a arătat nicio diferență de efect între inhibitorul ECA ramipril și telmisartanul blocant al receptorilor de angiotensină. [93] Utilizarea inhibitorilor ECA în timpul sindroamelor coronariene acute și infarctului miocardic este bine susținută de studiile clinice randomizate, dar beneficiul este mai puțin dramatic la cei fără disfuncție ventriculară stângă, [94.] iar datele actuale nu susțin neapărat utilizarea de rutină a inhibitorilor ECA la pacienții cu sindroame coronariene acute. [95] Este necesară prudență în utilizarea inhibitorilor ECA la începutul sindroamelor coronariene acute și trebuie amintit că primul studiu al unui ECA-I în infarctul miocardic acut a avut un efect advers din cauza hipotensiunii arteriale. [96]

Interacțiunea inhibitorului enzimei de conversie a aspirinei-angiotensinei (ACE)?

Mai multe studii au sugerat că pacienții care iau aspirină concomitent cu inhibitori ECA vor avea o eficacitate redusă a beneficiului inhibitorului ECA din cauza inhibării prostaglandinelor de către aspirina. [97, 98] Cu toate acestea, nu a existat nicio dovadă a unui potențial de interacțiune semnificativ clinic în prezentările de ansamblu ale tuturor studiilor mari postinfarct. [99, 100] Având în vedere aceste dovezi în studiile pe scară largă, pare puțin probabil ca această interacțiune să fie semnificativă în contextul utilizării combinate a aspirinei și a inhibitorilor ECA în SCA. Cu toate acestea, o analiză a combinației la pacienții în studiile de reperfuzie coronariană acută și studiile de terapie antiplachetă la pacienții supuși - intervenției coronariene percutanate au sugerat o interacțiune. [101] După ajustarea pentru factori de confuzie, utilizarea combinată a aspirinei și a inhibitorilor ECA a fost asociată cu o mortalitate crescută în comparație cu aspirina în monoterapie. În ciuda constatărilor liniștitoare din studiile ample pe pacienți stabili, posibilitatea unei interacțiuni în timpul fazei de terapie intensivă a unui sindrom coronarian acut nu poate fi ignorată.

IMUNOMODULARE PENTRU STABILIZAREA PLACEI

Direcția directă a procesului inflamator din placa instabilă este o abordare logică, dar nu este încă o strategie terapeutică dovedită.

Rolul proteinei C-reactive (CRP) în provocarea instabilității în ateroscleroză rămâne un domeniu de cercetare extrem de disputat. [102] CRP a fost identificat în placa instabilă și poate supraregla citokinele, [103] molecula de adeziune celulară, [104] și expresia metaloproteinazei matriceale, [105] toți factorii care sunt implicați în instabilitatea plăcii de ateroscleroză și pot activa, de asemenea, ligandul CD40/CD40, o legătură importantă între ateroscleroză și tromboză. [106] Datorită acestor observații, a existat un interes puternic în identificarea inhibitorilor CRP, care pot avea un rol în stabilizarea plăcii aterosclerotice instabile. Există mulți inhibitori potențiali ai CRP, dar este de remarcat faptul că demonstrarea că nivelurile circulante de CRP sunt scăzute printr-o intervenție nu implică neapărat o inhibare a acțiunii moleculare a CRP și nici nu implică neapărat beneficii asupra aterosclerozei . CRP poate fi pur și simplu un marker că inflamația este prezentă. De exemplu, rofecoxibul scade în mod semnificativ hs-CRP și a fost sugerat ca un posibil candidat pentru testarea

ipoteza aterosclerozei/inflamatorii cu doar săptămâni înainte de retragerea la nivel mondial a rofecoxibului din cauza I efectelor vasculare adverse. [107] O moleculă care vizează direct I *CRP* a fost dezvoltată și recent raportată. [108] 1,6- I Bis(fosfocolină)-hexan este un inhibitor specific cu molecule mici al CRP, care a fost demonstrat la șobolanii supuși
26 infarct miocardic acut pentru a elimina creșterea dimensiunii infarctului și disfuncția cardiacă produsă de injectarea CRP umană. Nu există încă date despre efectele asupra aterosclerozei, iar rolul acesteia în stabilizarea plăcii aterosclerotice va depinde de rezultatul dezbaterii dacă CRP are un efect advers direct asupra peretelui vascular.

Inhibitorii specifici ai citokinelor implicate în cascada inflamatorie „în amonte” de la eliberarea CRP din ficat sunt disponibili pentru pacienții cu afecțiuni inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă.

Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF -a), despre care s-a demonstrat că reduc inflamația sunt utilizați clinic în artrita reumatoidă, dar examinarea rolului lor în boala vasculară aterosclerotică a fost limitată. Etanerceptul inhibitor al TNF- a a demonstrat un efect clar asupra CRP în sindromul metabolic [109] dar studiile privind efectul asupra modulării stării inflamatorii la pacienții cu insuficiență cardiacă au dus la efecte adverse și la încetarea timpurie a studiilor. [110] Mai mult, inhibarea TNF- a are alte efecte non-vasculare asupra inflamației , care pot limita adecvarea pentru utilizare în ateroscleroză . O meta-analiză a efectului la 3493 de pacienți cu poliartrită reumatoidă care au primit un tratament cu anticorpi anti-TNF și la 1512 de pacienți cărora li s-a administrat placebo a prezentat creșteri îngrijorătoare ale tumorilor maligne (odds ratio [OR] 3,3; 95% CI, 1,2-9,1) și infecție gravă, (OR 95,2%, 0,0 ;; 1.3-3.1). Afecțiunile maligne au fost semnificativ mai frecvente la pacienții tratați cu doze mai mari. [111] Rolul inhibitorilor selectivi ai IL-6 a fost examinat în bolile inflamatorii [112, 113] dar până în prezent, nu în ateroscleroză. IL-1 este eliberată la începutul procesului de instabilitate a plăcii și poate fi susceptibilă de a fi inhibată de către un blocant specific, iar un studiu pentru a testa efectul asupra markerilor inflamatorii din SCA este în prezent în curs de desfășurare. [114]

Deoarece MMP-urile au fost implicate în procesul de destabilizare a plăcii, TIMP-urile pot avea un rol viitor. [115] Un inhibitor specific al MMP 9 s-a dovedit a fi ineficient în prevenirea remodelării adverse după infarct miocardic, [116] dar rolul său în stabilizarea plăcii nu a fost evaluat. Rolul ligandului CD40 (cunoscut și ca CD154) în contribuția la instabilitatea plăcii a fost bine studiat. Calea CD40 este un mecanism cheie de semnalizare prin care macrofagele și celulele musculare netede vasculare din aterom pot exprima proteinaze care degradează matricea care conduc la ruperea plăcii. [117]

Întreruperea interacțiunii ligandului CD40-CD40 ridică posibilitatea terapeutică intrigantă ca întreruperea semnalizării CD40 de către un anticorp ligand CD40 să poată duce la stabilizarea plăcii, [118, 119.] dar studiile clinice îndreptate către această țintă nu au fost încă efectuate.

Fosfolipaza 2 asociată lipoproteinei (PL-PLA2) este produsă în principal de macrofage și limfocite și este legată de LDL; s-a dovedit a fi proinflamator și aterogen. O abordare promițătoare de imunomodulare a instabilității plăcii poate fi inhibarea LP-PLA2 de către un inhibitor selectiv (darapladib). S-a demonstrat că darapladib reduce LP-PLA2 și markerii inflamatori și este în prezent testat pentru a evalua efectele sale asupra rezultatelor în SCA. [120]

Agentul antitubulinic colchicina scade hs-CRP la pacienții cu boală coronariană stabilă [121] și are efecte intracelulare directe asupra celulelor implicate în ateroscleroză [122] și poate fi o metodă cu cost redus, aplicabilă pe scară largă de scădere a CRP fără efectele adverse ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Un studiu pentru a evalua efectul asupra bolii coronariene este în curs de desfășurare. [123]

Chiar mai în amonte în cascada inflamatorie sunt factorii de transcripție de semnalizare celulară care declanșează eliberarea citokinelor proinflamatorii și a moleculelor de adeziune celulară. Cel mai important dintre aceștia este NF κ B. Au fost descriși potențiali inhibitori ai căilor NF κ B , [124] inclusiv o serie de substanțe care apar în mod natural. [125]

Potențialul de stabilizare a plăcii al intervențiilor utilizate în sindroamele coronariene acute (SCA)

Blocante beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice sunt utilizate pe scară largă în sindroamele coronariene acute. Deși nu există dovezi că beta-blocantele standard își exercită beneficiile asupra sindroamelor coronariene acute printr-un efect asupra plăcii instabile sau asupra funcției endoteliale, s-a considerat că este importantă o reducere a stresului de forfecare și a stresului de flexie. [126] S-a demonstrat că un beta-blocant de a treia generație, nebivololul, are unele efecte asupra markerilor in vitro ai funcției endoteliale, [127.] dar nu există date ferme că acest lucru este relevant pentru managementul pacientului cu SCA. Dintre beta-blocantele mai utilizate pe scară largă, s-a demonstrat că atenololul nu are nici un efect asupra fluxului sanguin al antebrațului dependent de endoteliu la pacienții hipertensivi, în comparație cu un inhibitor ECA, [128.] nici un efect asupra vasomoției coronariene dependente de endoteliu nu a fost observat la pacienții cu boală coronariană. [129]

Blocante ale canalelor de calciu

Există încă incertitudine cu privire la eficiența sau nu a blocantelor canalelor de calciu în sindroamele coronariene acute [130, 131] și sunt recomandate doar pentru ameliorarea simptomelor, mai degrabă decât pentru îmbunătățirea prognosticului. Nu există dovezi convingătoare că oricare dintre efectele observate în studiile clinice se datorează unui efect asupra pasivării plăcii sau asupra disfuncției endoteliale, deși rezultatele cu blocante ale canalelor de calciu de a treia generație sugerează un rol posibil. [132]

Nitrați organici

Nitrații organici sunt utilizați în mod obișnuit în sindroamele coronariene acute . Acțiunea lor este similară cu cea a oxidului nitric, determinând vasodilatație prin creșterea concentrațiilor intracelulare de guanozin monofosfat ciclic, având ca rezultat relaxarea celulelor musculare netede și efecte antiplachetare. [133] Nitrații administrați exogen pot acționa în prezența unui endoteliu deteriorat. Efectele nitraților au fost studiate în infarctul miocardic acut, dar nu au fost demonstrate beneficii convingătoare la pacienții cu angină instabilă sau fără supradenivelare a segmentului ST.

Antioxidanți

Deoarece producția de specii reactive de oxigen (ROS) în peretele vascular are mai multe efecte dăunătoare, potențialul pentru terapii antioxidante puternice ar putea fi considerat ca o strategie de stabilizare a plăcii. Un număr mare de studii de observație epidemiologică au arătat o asociere între boala aterosclerotică și nivelurile scăzute de vitamine antioxidante , dar studiile bine efectuate nu au reușit să arate un beneficiu clar. [134] Până în prezent, nu există studii privind efectul terapiei anti oxidante administrate în fazele incipiente ale sindroamelor coronariene acute.

Estrogeni

Efectele estrogenilor asupra peretelui vascular sunt mediate de mecanisme nongenomice și genomice și oricare dintre aceste efecte este potențial benefic. [135, 136] În ciuda acestui fapt, există dovezi clare că terapia cu estrogeni este inutilă la pacientul post-coronarian. [137] În mod evident, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explica discrepanța dintre efectele biologice aparent benefice ale estrogenului asupra peretelui vascular și efectele adverse din studiile clinice și dacă metodele alternative de utilizare a efectelor estrogenului asupra peretelui vascular sunt necesare.

peretele va oferi rezultate clinice mai bune în sindroamele coronariene acute.

Controlul zahărului din sânge

Funcția endotelială perturbată este bine documentată în diabet .[138] Mecanismele prin care diabetul afectează funcția endotelială nu sunt bine înțelese, dar produsele finale de glicație avansată, lipoproteinele cu densitate scăzută glicate și oxidate și speciile reactive de oxigen legate de hiperglicemie au fost toate implicate.[139] Controlul intens al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină este asociat cu o reducere a complicațiilor microvasculare, deși nu macrovasculare, în diabetul de tip 2,[140.] iar controlul intensiv cu metformină la pacienții supraponderali cu diabet de tip 2 este asociat cu obiective vasculare reduse.[141] Mecanismul acestei îmbunătățiri pe o perioadă de urmărire de 20 de ani nu este clar, dar îmbunătățirea controlului metabolic la pacienții diabetici, indiferent de tratamentul utilizat, este asociată cu inversarea disfuncției endoteliale.[142] Tiazolidindionele pot exercita efecte specifice asupra funcției endoteliale prin capacitatea lor de a se lega de receptorii activați de proliferatori de peroxizomi, care s-au dovedit a fi prezenți în peretele vasului[143]; cu toate acestea, siguranța tiazolidinedonelor (glitazone) rămâne de stabilit.[144]

Renunțarea la fumat

Există unele dovezi că efectele nocive ale fumatului sunt mediate de un efect asupra disfuncției endoteliale.[145] Acest lucru poate apărea și în cazul fumatului pasiv.[146] Efectele în sindroamele coronariene acute nu au fost documentate din motive evidente, dar datele disponibile susțin recomandarea clinică universală ca un pacient cu sindrom coronarian acut să renunțe imediat și definitiv la fumat.

Intervenția dietetică

Există dovezi că dislipidemia este asociată cu tulburarea funcției endoteliale.[147] Mesele bogate în grăsimi însoțite de creșterea postprandială a trigliceridelor serice pot afecta funcția endotelială în câteva ore.[148] Aceste efecte au fost reduse la minimum atunci când masa bogată în grăsimi conținea alimente bogate în antioxidanți.[149] Experimentele pe animale au arătat că iepurii hipercolesterolemici hrăniți cu o dietă săracă în grăsimi prezintă o reducere a infiltratului celular și a activității MMP și o creștere a acumulării de colagen în capacul fibros, comparativ cu animalele hrănite cu o dietă bogată în grăsimi.[150] Acest lucru demonstrează un mecanism probabil prin care o dietă cu conținut scăzut de grăsimi poate contribui la stabilizarea plăcii în SCA. S-a emis ipoteza că starea postprandială poate precipita sindroame coronariene instabile din cauza efectelor asupra peretelui vascular care conduc la instabilitatea plăcii.[151]

Inhibarea neovascularizarii

a fost investigată posibilitatea limitării neovascularizării .[152]

Rolul intervenției coronariene percutanate (PCI) în pasivarea plăcii

Utilizarea PCI în sindroamele coronariene acute este larg răspândită, iar rezultatele convingătoare ale studiilor recente de intervenție coronariană acută în sindroamele coronariene acute confirmă validitatea acestei abordări.[153] Până acum, leziunea țintă pentru PCI la pacienții cu SCA a fost leziunea critică, care se presupune că este cauza reducerii acute a fluxului sanguin coronarian. Nu este clar dacă beneficiile stentului coronarian în SCA sunt obținute prin stabilizarea plăcii sau prin alte mecanisme. Utilizarea PCI cu stenturi cu eluare de medicamente pentru a trata plăcile care

sunt instabile, dar nu obstrucționează critic vasul este o strategie **potențială** viitoare pentru managementul pacientului cu SCA. Nu există date din studiile clinice care să susțină această abordare, deși studiul angioscopic în serie arată că stentarea poate sigila placa instabilă prin încurajarea proliferării I neointimale.[154]

Inhibitori de ciclooxigenază-2 (COX-2) și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în sindroamele coronariene acute

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitorii de ciclooxigenază-2 (COX-2) au efecte antiinflamatorii puternice și reduc hs-CRP și chiar au fost sugerate ca potențiali candidați pentru stabilizarea plăcii instabile.[155] Cu toate acestea, raportează că pacienții tratați cu inhibitori de COX-2 au un risc mai mare de evenimente trombotice vasculare acute[156] a condus la retragerea rofecoxibului și la prudență în utilizarea celecoxibului. Există dovezi că efectele adverse ale inhibitorilor COX-2 se pot datora unui efect asupra funcției endoteliale și creșterii trombozei prin inhibarea producției de prostaciclină.[157] Rapoartele recente indică faptul că riscurile pot fi la fel de mari cu toate AINS.[158, 159] Până când vor fi disponibile mai multe observații, utilizarea limitată a inhibitorilor COX-2 și a AINS în SCA este o precauție sensibilă.

REFERINȚE

1. Davies MJ, Thomas A: Tromboza și leziunile acute ale arterei coronare în moartea ischemică cardiacă subită. N Engl J Med 1984;310:1137-1140.
2. Gorlin R, Fuster V, Ambrose IA: Legături anatomico-fiziologice între sindroamele coronariene acute. Circulation 1986;74:6-9.
3. Ross R: Ateroscleroza: o boală inflamatorie. N Engl J Med 1999;340:115-125.
4. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N și colab.: Riscul de tromboză în plăcile aterosclerotice umane: Rolul conținutului de lipide extracelulare, macrofage și celule musculare netede. Br Heart I 1993;69:377-381.
5. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Locul de ruptură sau eroziune intimală a plăcilor de ateroscleroză coronariană trombozată este caracterizat printr-un proces inflamator, indiferent de morfologia plăcii dominante. Circulation 1994;89:36-44.
6. Davies MJ: Stabilitate și instabilitate: două fețe ale aterosclerozei coronariene. Tiraj 1996;94:2013-2020.
7. Burleigh MC, Briggs AD, Lendon CL și colab.: Tipurile de colagen I și rn, conținutul de colagen, GAG și rezistența mecanică a capacelor plăcii aterosclerotice umane: variații în funcție de interval. Atherosclerosis 1992;96:71-81.
8. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD și colab.: Distribuția stresului circumferențial în leziunile aterosclerotice rupte și stabile. O analiză structurală cu corelație histopatologică. Circulation 1993;87:1179-1187.
9. Virman R, Kolodgie FD, Burke AP și colab.: Lecții de la moartea coronariană subită. Arterioscler ThromB Vasc Biol 2000;20:1262-1275.
10. Chamley-Campbell J, Campbell G: Ce controlează fenotipul mușchilor netezi? Ateroscleroza - 1981;40:347-357.
11. Ang AH, Tachas G, Campbell JH și colab: Sinteza colagenului prin celule musculare netede de iepure cultivate. Alterarea cu fenotip. Biochem J 1990;265:461-469.
12. Bennett MR: Apoptoza celulelor musculare netede vasculare în remodelarea vasculară și ruptura plăcii aterosclerotice. Cardiovasc Res 1999;41:361-368.
13. Bauriedel G, Schmucking I, Hutter R și colab.: Creșterea apoptozei și necrozei plăcilor coronare în angina instabilă. Z Kardiol 1997;86:902-910.
14. Geng Y, Libby P: Dovezi pentru apoptoză în ateromul uman avansat: Co localizare cu enzima de conversie a interleukinei 1b. Am J Pathol 1995;147:251-266.
15. Geng Y, Wu Q, Muszynzki M și colab.: Apoptoza celulelor musculare netede vasculare indusă de stimularea in vitro cu interferon gamma, factor de necroză tumorală-alfa și interleukina 1 beta. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1996;16:19-27.
16. Michowitz Y, Goldstein E, Roth A și colab.: Implicarea ligandului care induce apoptoza legat de factorul de necroză tumorală (TRAIL) în ateroscleroză. J Am Coll Cardiol 2005;45:1018-1024.
17. Secchiero P, Candido R, Corallini F și colab.: Livrarea ligandului care induce apoptoza legată de factorul de necroză tumorală sistemică arată activitate antiaterosclerotică la șoarecii diabetici cu apolipoprotein E-null. Tiraj 2006;114:1522-1530.
18. Van der Wal AC, Becker AE, Koch KT, et al: angina pectorală stabilă clinic nu este neapărat asociată cu plăci aterosclerotice stabile histologic. Heart 1996;76:112-117.
19. Davies MJ, Richardson P, Woolf N și colab.: Riscul de tromboză în placa aterosclerotică umană: Rolul lipidelor extracelulare, al macrofagelor și al conținutului de celule musculare netede. Br Heart J 1993;69:377-381.
20. Falk E: De ce se rup plăcile? Circulation 1992;86(Suppl III):II30-III42.
21. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD și colab.: Distribuția stresului circumferențial în leziunile aterosclerotice rupte și stabile: o analiză structurală cu corelație histopatologică. Circulation 1993;87:1179-1187.

22. Dollery CM, Mc Ewan JR, Henney AM: Metaloporoteinazele matriceale și bolile cardiovasculare. Circ Res 1995;77:863-868.
23. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P: Expresie crescută a metaloproteinazelor matriceale și a activității de degradare a matricei în regiunile vulnerabile ale plăcilor aterosclerotice umane. J Clin Invest 1994;94:2493-2503.
24. Rabbini R, Topol EJ: Strategii pentru a realiza stabilizarea plăcii arteriale coronare. Cardiovasc Res 1999;41:402-412.
25. Rubanyi GM: Rolul endoteliului în homeostazia și bolile cardiovasculare. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22(Suppl 4):S1-S4.
26. Furchgott RF, Zawadzki JV: Rolul obligatoriu al celulelor endoteliale în relaxarea mușchiului neted arterial de către acetilcolină. Nature 1980;288:373-376.
27. Moncada S, Vane VR: Farmacologia și rolurile endogene ale prostaglandinei endoper oxizilor, tromboxanului A2 și prostaciclinei. Pharmacol Rev 1979;30:293-331.
28. Vanhoutte PM, Rubanyi GM și colab: Modularea contracției musculare netede vasculare de către endoteliu. Annu Rev Physiol 1986;48:307-320.
29. Kinlay S, Libby P, Ganz P: Funcția endotelială și boala arterelor coronare. Curr Opin Lipidol 2001;12:383-389.
30. Moncada S, Higgs A: Calea l-arginina-oxid nitric. N Engl J Med 1993;329:2002-2012.
31. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ: Ateroscleroza și cele două fețe ale sintetazei oxidului nitric endotelial. Circulation 1998;97:108-112.
32. von der Leyen HE, Dzau VJ: Potențialul terapeutic al manipulării genei de oxid nitric sintetazei. Tiraj 2001;103:2760-2765.
33. Feletou M, Vanhoutte PM: A treia cale: hiperpolarizarea dependentă de endoteliu . J Physiol Pharmacol 1999;50:525-534.
34. d'Uscio LV, Barton M, Shaw S, Luscher TF: Endotelina în ateroscleroză: importanța factorilor de risc și implicațiile terapeutice. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35 (Suppl 2):S55-S59.
35. Luscher TF, Wenzel RR, Moreau P, Takase H: Efectele protectoare vasculare ale inhibitorilor ECA și ale antagoniștilor de calciu: Baza teoretică pentru o terapie combinată în hipertensiune arterială și alte boli cardiovasculare. Cardiovasc Drugs Ther 1995 Aug. 9 (Suppl 3):509-523.
36. Holtz J, Forstermann U, Pohl U, și colab.: Dilatarea dependentă de flux, mediată de endoteliu a arterelor coronare epicardice la câinii conștienți: Efectul inhibiției ciclo-oxigenazei. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6:1161-1169.
37. Raitakari OT, Celermajer DS: Testarea disfuncției endoteliale. Ann Med 2000;32:293-304.
38. Kinlay S, Libby P, Ganz P: Funcția endotelială și boala arterelor coronare. Curr Opin Lipidol 2001;12:383-389.
39. Forgione MA, Leopold JA, Loscalzo J: Rolurile disfuncției endoteliale în boala coronariană. Curr Opin Cardiol 2000;15:409-415.
40. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D: Interacțiuni ale lipoproteinelor plasmatice cu celulele endoteliale. Ann NY Acad Sci 1982; 401:102-116.
41. Weissberg P, Clesham GJ, Bennett MR: Este proliferarea celulelor musculare netede vasculare benefică? Lancet 1996;347:305-307.
42. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S și colab.: Un inhibitor de HMG-CoA reductază, cerivastatina, suprimă creșterea macrofagelor care exprimă metaloproteinaze de matrice și factor tisular in vivo și in vitro. Circulation 2001;103:276-283.
43. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M și colab: Efectele pravastatinului sodic și simvastatinului asupra nivelului de fibrinogen plasmatic și reologiei sângelui în hiperlipoproteinemia de tip II. Ateroscleroza - 1996;122:225-233.
44. Wada H, Mori Y, Kaneko T și colab: Stare hipercoagulabilă la pacienții cu hipercholesterolemie : efectele pravastatinei. Clin Ther 1992;14:829-834.
45. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM: Statinele fac mai mult decât scăderea colesterolului. Lancet 1996;348:1079-1082.
46. Lacoste J, Lam JYT, Hung J, et al: Hyperlipidemia and coronary disease: Correction of the increase thrombogenic potential with cholesterol reduction. Circulation 1995;92:3172-3177.
47. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al: Reducerea colesterolului seric cu pravastatina îmbunătățește vasomoția coronariană dependentă de endoteliu la pacienții cu hipercholesterolemie . Circulation 1994;89:2519-2524.
48. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatina, un inhibitor al HMG-coenzimei A reductazei , îmbunătățește funcția endotelială în decurs de 1 lună. Circulation 1997;95:1126-1131.
49. Perticone F, Ceravolo R, Maio R și colab.: Efectele atorvastatinului și vitaminei C asupra funcției endoteliale a pacienților hipercolesterolemici. Atherosclerosis 2000;152:511-518.
50. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, și colab: Efectul terapiei de scădere a colesterolului asupra funcției vasomotorie endoteliale coronare la pacienții cu boală coronariană. Circula tion 2000;102:846-851.
51. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P: Reducerea colesterolului îmbunătățește rapid funcția endotelială după sindroamele coronariene acute. Studiul RECIFE (Reducerea colesterolului în ischemia și funcția endoteliului). Circulation 1999;99:3227-3233.
52. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Studiu randomizat de scădere a colesterolului la 4444 de pacienți cu boală coronariană: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Lancet 1994;344:1383-1389.
53. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: Efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienții cu niveluri medii de colesterol. Investigatorii studiului pentru colesterol și evenimente recurente. N Engl J Med 1996;335:1001-1009.
54. Grupul de studiu Intervenția pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID): Prevenirea evenimentelor cardiovasculare și a decesului cu pravastatina la pacienții cu boală coronariană și o gamă largă de niveluri inițiale de colesterol. N Engl J Med 1996;339:1349-1357.
55. Arntz HR: Dovezi pentru beneficiul intervenției precoce cu pravastatina pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare. Ateroscleroza 1999;147(Suppl 1):S17-S21.
56. den Hartog F, Verheugt F: Inhibarea precoce a HMG-CoA reductazei în sindroamele coronariene acute: Date preliminare ale studiului pravastatinei în sindroamele ischemice acute (PAIS) (rezumat). Eur Heart J 1998;19:2802.
57. Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E: Cursul în timp al lipidelor și apolipoproteinelor serice după infarctul miocardic acut: modificarea prin pravastatina. Acta Cardiol 1997;52:107-116.
58. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT și colab: Efectul terapiei hipolipemiante asupra mortalității precoce după sindroame coronariene acute: un studiu observațional. Lancet 2001 357: 1063-1068.
59. Stenestrand U, Wallentin L: Tratament precoce cu statine după infarctul miocardic acut și supraviețuire la 1 an. JAMA 2001;285:430-436.
60. Cannon CP, McCabe CH, Bentley J, Braunwald E: Terapia precoce cu statine este asociată cu o mortalitate semnificativ mai scăzută la pacienții cu sindroame coronariene acute. Observații din OPUS-TIMI 16. (Rezumat) J Am Coll Cardiol 2001;37(Suppl A):334A.
61. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al; Reducerea ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului (MIRACL) Investigatorii studiului: Efectele atorvastatinei asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute: Studiul MIRACL: un studiu controlat randomizat. JAMA 2001;285:1711-1718.
62. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al; Fluvastatina privind diminuarea riscului după infarctul miocardic acut grup de studiu: Efectul fluvastatinei asupra ischemiei după infarctul miocardic acut: un studiu randomizat. Eur Heart J 2002; 23:1931-1937.
63. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH și colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. Evaluarea pravastatinei sau atorvastatinei si terapie cu infectii-tromboliza in infarctul miocardic 22 Investigatori. N Engl J Med 2004;350:1495-1504.
64. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al; Investigatori de la A la Z: Strategie intensivă timpurie versus o strategie conservatoare întârziată a simvastatinei la pacienții cu sindroame coronariene acute : Faza Z a studiului de la A la Z. JAMA 2004;292:1307-1316.
65. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al; Pravastatina în tratamentul coronarian acut (PACT) Investigatori: Efectul pravastatinei în comparație cu placebo inițiat în decurs de 24 de ore de la debutul infarctului miocardic acut sau al anginei instabile: Studiul cu pravastatina în tratamentul coronarian acut (PACT). Am Heart J 2004;148:e2.
66. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL și colab: Efectele tratamentului precoce cu statine asupra rezultatelor clinice pe termen scurt în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA 2006;295:2046-2056.
67. Hulten E, Jackson JL, Douglas K și colab.: Efectul terapiei precoce, intensive cu statine asupra sindromului coronarian acut: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med 2006;166:1814-1821.
68. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al: Siguranța comparativă a atorvastatinului 80 mg versus 10 mg derivat din analiza a 49 de studii finalizate la 14.236 de pacienți. Am J Cardiol 2006;97:61-67.
69. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; Colegiul American de Cardiologie; Ameri can Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST); Colegiul American al Medicilor de Urgență; Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare; Societatea Chirurgilor Toracici; Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Society for Academic Emergency Medicine: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST. Tiraj 2007;116:e148-e304.
70. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al; Investigatorii ARMYDA: Studiu randomizat cu atorv astatin pentru reducerea leziunilor miocardice în timpul intervenției coronariene: rezultate din studiul ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty). Circulation 2004;110:674-678.
71. Patti G, Pasceri V, Colonna G și colab: Pretratamentul cu atorvastatină îmbunătățește rezultatele la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate precoce: Rezultatele studiului randomizat ARMYDA-ACS. J Am Coll Cardiol 2007;49:1272-1278.
72. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V și colab.: Eficacitatea reîncărcării atorvastatinului la pacienții cu terapie cronică cu statine supuși intervenției coronariene percutanate. Rezultatele studiului randomizat ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatină pentru Reducerea Daunelor Miocardice în timpul Angioplastiei). J Am Coll Cardiol 2009;54:558-565.
73. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N: Eșecul torcetrapibului: a fost molecula sau mecanismul? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:257-260.
74. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ: Lipoproteine de înaltă densitate ca țintă terapeutică: o revizuire sistematică. JAMA 2007;298:786-798.
75. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM și colab.: Efectul ApoA-I Milano recombinant asupra aterosclerozei coronare la pacienții cu sindroame coronariene acute: un trial randomizat controlat. JAMA 2003;290:2292-2300.
76. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL și colab: Efectele infuziilor de lipoproteine de înaltă densitate reconstituite asupra aterosclerozei coronariene: un studiu controlat randomizat. JAMA 2007;297:1675-1682.
77. Davidson MH, Toth PP: Metabolismul lipoproteinelor de înaltă densitate: ținte terapeutice potențiale. Am J Cardiol 2007;100(11A):n32-n40.
78. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D și colab.: Relevanța enzimei de conversie a angiotensinei tisulare: Manifestări în datele mecaniciste și ale obiectivelor. Am J Cardiol 2001;88(9 Suppl 1):1-20.
79. Morawietz H, Rueckschloss U, Niemann B și colab.: Angiotensina II induce LOX-1, receptorul endotelial uman pentru lipoproteina oxidată de joasă densitate. Circulation 1999;100:899-902.
80. Lonn EM, Yusuf S, Jha P și colab.: Rolul emergent al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în protecția cardiacă și vasculară. Tiraj 1994;90:2056-2069.
81. Enseleit F, Hurlimann D, Luscher TF: Efectele protectoare vasculare ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și relația lor cu evenimentele clinice. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37(Suppl 1):S21-S30.
82. Mancini GB, Henry GC, Macaya C și colab: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei cu quinapril îmbunătățește disfuncția vasomotorie endotelială la pacienții cu boală coronariană. Studiul TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Studiul. Circulation 1996;94:258-265.

83.
Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC și colab.: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei
84. ca terapie antiaterosclerotică: Nici un răspuns încă. Anchetatori liniștiți. Studiu cu eveniment ischemic
QUinapril. Am J Cardiol 1999;83:43-47.
85. Lonn EM, Yusuf S, Jha P și colab: Rolul emergent al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei
în protecția cardiacă și vasculară. Tiraj 1994;90:2056-2069.
Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al: Efectele captoprilului asupra evenimentelor ischemice
86. după IM: rezultate ale studiului de supraviețuire și mărire ventriculară (investigatorii SA YE).
Circulation 1994;90:1731-1738.
87. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C și colab.: Efectul enalaprilului asupra IM și anginei instabile la pacienții
cu fracțiuni de ejecție scăzute. Lancet 1992;340:1173-1178.
Yusuf S, Sleight P, Pogue J, și colab.: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei
88. , ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat: investigatorii studiului de
evaluare a rezultatelor cardiace. N Engl J Med 2000;342:145-153.
Fox KM: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților
89. cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul
EUROPA). Lancet 2003;362:782-788.
Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al; Investigatorii studiului PEACE: Inhibarea enzimei de
90 conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 2004;351:2058-2068.
Dagenais GR, Pogue J, Fox K și colab.: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în boala
vasculară stabilă fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau insuficiență cardiacă: o analiză
91. combinată a trei studii. Lancet 2006;368:581-588.
Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV: Irbesartanul, un inhibitor al receptorului de
angiotensină de tip 1, reglează markerii inflamației la pacienții cu ateroscleroză prematură. J Am Coll
92. Cardiol 2001;37:440-444.
Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; Investigatorii și comitetele CHARM: Efectele
candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului
93. stâng conservată: Trialul CHARM-Preserved. Lancet 2003;362:777-781.
Investigatorii ONTARGET, Yusuf S, Teo KK, Pogue J și colab.: Telmisartan, ramipril sau ambele la
94. pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med 2008;358:1547-1559. Grup de
colaborare cu inhibitori ai ECA: Indicații pentru inhibitorii ECA în tratamentul precoce al IM acut:
Prezentare generală sistematică a datelor individuale de la 100.000 de pacienți în studii randomizate.
95. Circulation 1998;97:2202-2212.
Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților
cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: Rezumat executiv și
recomandări. Un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/American Heart
Association privind ghidurile de practică (comitetul pentru managementul pacienților cu angină
instabilă). Tiraj 2000;102:1193-1209.
Swedberg K, Held P, Kjekshus J, et al: Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra
96. mortalității la pacienții cu infarct miocardic acut. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire al
enalaprilului nou scandinav II (CONSENS II). N Engl J Med 1992;327:678-684.
Hall D, Zeider H, Rudolph W: Contracararea efectului vasodilatator al enalaprilului de către aspirină
în insuficiența cardiacă severă. J Am Coll Cardiol 1992;20:1549-1555.
97. Hour LH, Schipperheyn JJ, van der Laarse A, et al: Combinarea salicilatului și enalaprilului la
pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. Br Heart J 1995; 73:227-236.
98. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP și colab.: Efectele clinice ale tratamentului cu inhibitor precoce al
enzimei de conversie a angiotensinei pentru infarctul miocardic acut sunt similare în prezența și
absența aspirinei: Privire de ansamblu sistematică a datelor individuale de la 96.712 pacienți
99. randomizați. Grupul de colaborare privind inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei infarctului
miocardic. J Am Coll Cardiol 2000;35:1801-1807.
Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al: Efectele tratamentului pe termen lung cu inhibitori ai enzimei de
conversie a angiotensinei în prezența sau absența aspirinei: o revizuire sistematică. Lancet
2002;360:1037-1043.
100. Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK și colab.: Evaluarea efectelor aspirinei combinate cu inhibitori ai
enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu boală coronariană. Am J Med 2000;109:371-377.
Tennent GA, Hutchinson WL, Kahan MC și colab.: CRP uman transgenic nu este pro-aterogen, pro-
101. aterotrombotic sau pro-inflamator la șoarecii apoE-/-. Ateroscleroza 2008;196:248-255.
Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al: Activarea inflamației și coagulării după perfuzia de
proteină C reactivă la om. Circ Res 2005;96:714-716.
102. Doronzo G, Russo I, Mattiello L, et al: proteina C reactivă crește expresia și activitatea
metaloproteinazei-2 a matricei în celulele musculare netede vasculare umane cultivate. J Lab Clin
Med 2005;146:287-298.
103. Verma S, Devaraj S, Jialal I: Este proteina C reactivă un spectator nevinovat sau un vinovat
proaterogen? Proteina C reactivă promovează aterotromboza. Tiraj 2006;113: 2135-2150.
104. Lin R, Liu J, Gan W, Yang G: expresia indusă de proteina C reactivă a CD40-CD40L și efectul
lovastatinei și fenofibratului asupra acesteia în celulele endoteliale vasculare umane. Biol Pharm Bull
2004;27:1537-1543.
105. Bogaty P, Brophy JM, Noel M și colab.: Impactul inhibării prelungite a ciclooxigenazei-2 asupra
markerilor inflamatori și a funcției endoteliale la pacienții cu boală cardiacă ischemică și proteină C
reactivă crescută: un studiu randomizat controlat cu placebo. Circulație 2004;110:934-939.
106. Pepys MB: Vizând proteina C reactivă pentru tratamentul bolilor cardiovasculare. Nature
2006;440:1217-1221.
Bernstein LE, Berry J, Kim S și colab.: Efectele etanerceptului la pacienții cu sindrom metabolic. Arch
107. Intern Med 2006;166:902-908.
Gullestad L, Aukrust P: Revizuirea studiilor în insuficiența cardiacă cronică care arată abordări
antiinflamatorii cu spectru larg. Am J Cardiol 2005;95:17C-23C.
Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ și colab.: Terapia cu anticorpi anti-TNF în artrita reumatoidă și
108. riscul de infecții grave și afecțiuni maligne: revizuire sistematică și meta-analiză a efectelor nocive
rare în studiile randomizate controlate. JAMA 2006;295:2275-2285.
109. 112. Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi &: Terapia bolilor autoimune prin anticorpi anti-receptor de
interleukin-6. Expert Opin Biol Ther 2005;5:683-690.
110. 113. Ito H: Un studiu pilot randomizat al unui anticorp monoclonal uman anti-interleukină-6
receptor în boala Crohn activă. Gastroenterologie 2004;126:989-996
111. 114. Crossman DC, Morton AC, Gunn JP și colab.: Investigarea efectului antagonistului
receptorului de interleukina-1 (IL-1ra) asupra markerilor de inflamație în sindroamele coronariene
acute fără supradenivelare de ST (Studiul MRC-ILA-HEART). Trials 2008;9:8.
115. MacFadyen RJ: Inhibitorii metaloproteinazei matriceale pot oferi o terapie realistă în medicina
cardiovasculară? Curr Opin Pharmacol 2007;7:171-178.
116. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, și colab.: Efectele inhibitorului selectiv de metaloproteinaze
ale matricei (PG-116800) pentru a preveni remodelarea ventriculară după infarctul miocardic: Rezultatele studiului PREMIER (Prevenirea infarctului miocardic Early Remod eling). J Am Coll Cardiol 2006;48:15-20.
117. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al: Activarea funcțiilor monocite/macrofage legate de complicațiile ateromului acut prin ligatura CD40: Inducerea col lagenazei, stromelizinei și factorului de țesut. Circulation 1997;96:396-399.
118. Lutgens E, Lievens D, Beckers L și colab.: CD40 și ligandul său în ateroscleroză. Trends Cardiovasc Med 2007;17:118-123.
119. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK și colab.: Reglarea expresiei metaloproteinazei matriceale în celulele musculare netede vasculare umane de către limfocitele T: un rol pentru semnalizarea CD40 în ruptura plăcii? Circ Res 1997;81:448-454.
120. Mohler ER 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, et al; Investigatori Darapladib: Efectul darapladibului asupra activității fosfolipazei A2 asociate lipoproteinelor plasmatice și biomarkerilor cardiovasculari la pacienții cu boală coronariană stabilă sau echivalent cu risc de boală coronariană: rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 2008;51:1632-1641.
121. Nidorf M, Thompson PL: Efectul colchicinei (0,5 mg de două ori pe zi) asupra proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate independentă de aspirina și atorvastatină la pacienții cu boală coronariană stabilă. Am J Cardiol 2007;99:805-807.
122. Lagrue G, Wegrowski J, Rhabar K și colab.: Efectul colchicinei asupra aterosclerozei. I. Studii clinice și biologice. Clin Physiol Biochem 1985;3:221-225.
123. Comunicare personală, Nidorf SM, 2010.
124. Fraser CC: Explorarea consecințelor pozitive și negative ale inhibiției NF-kappaB pentru tratamentul bolilor umane. Cell Cycle 2006;5:1160-1163.
125. Nam NH: Inhibitori NF-kappaB care apar în mod natural. Mini Rev Med Chem 2006;6:945-951.
126. Frsihman WH, Lazar EJ: Reducerea mortalității, a morții subite și a reinfarctului non-fatal cu blocante beta-adrenergice la supraviețuitorii infarctului miocardic acut: O nouă ipoteză privind acțiunea cardioprotectoare a blocajului beta-adrenergic. Am J Cardiol 1990;66:66G-70G.
127. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC: Beta-blocantele din a treia generație inhibă eliberarea endotelinei-1, producția de ARNm și proliferarea mușchilor netezi coronari umani și a celulelor endoteliale. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36: S401-S403.
128. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, și colab.: O comparație a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștilor de calciu, beta-blocantele și agenții diuretici privind hiperemia reactivă la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: un studiu multicentric. J Am Coll Cardiol 2000;35:284-291.
129. Burger W, Hampel C, Kaltenbach M și colab: Efectul atenololului și celiprololului asupra vasomoției coronariene induse de acetilcolină în boala coronariană. Am J Cardiol 2000;85:172-177.
130. Held PH, Yusuf S, Furberg CD: Blocante ale canalelor de calciu în infarctul miocardic acut și angina instabilă: o prezentare generală. BMJ 1989;299:1187-1192.
131. Kizer JR, Kimmel SE: Revizuirea epidemiologică a medicamentelor blocante ale canalelor de calciu. O perspectivă actualizată asupra pericolelor propuse. Arch Intern Med 2001;161: 1145-1158.
132. Mason RP: Mecanisme de stabilizare a plăcii aterosclerotice pentru un antagonist de calciu lipofil amlodipină. Am J Cardiol 2001;88(Suppl 1):2-6.
133. Anderson TJ, Meredith IT, Ganz P, și colab: Oxid nitric și nitrovazodilatatoare: Asemănări , diferențe și interacțiuni potențiale. J Am Coll Cardiol 1994;24:555-566.
134. Jha P, Flather M, Lonn E și colab.: Vitaminele antioxidante și bolile cardiovasculare. O revizuire critică a datelor din studiile epidemiologice și clinice. Ann Intern Med 1995;123:860-872.
135. Mendelsohn ME, Karas RH: Estrogenul și peretele vaselor de sânge. Curr Opin Cardiol 1994;9:619-626.
136. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW: Efectele protectoare vasculare ale estrogenului. FASEB J 1996;10:615-624.
137. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, et al: Terapia de substituție hormonală pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femeile în postmenopauză. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD002229.
138. Guerci B, Kearney-Schwartz A, Bohme P, et al: Endothelial dysfunction and type 2 diabet. Partea 1: Fiziologie și metode de explorare a funcției endoteliale. Diabetes Metab 2001;27:425-434.
139. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, et al: Mecanismele vasculopatiei diabetice: o prezentare generală. Am J Hypertens 2001;14:475-486.
140. Grupul Studiu prospectiv al diabetului din Regatul Unit (UKPDS): control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
141. Holman RR, Paul SK, Bethel MA și colab.: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2. N Engl J Med 2008;359:1577-1589.
142. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, et al: Endothelial dysfunction and type 2 diabet. Partea 2: Funcția endotelială alterată și efectele tratamentelor în diabetul zaharat de tip 2. Diabetes Metab 2001;27:436-447.
143. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R și colab.: Efecte non-hipoglicemice ale tiazolidinedonelor. Ann Intern Med 2001;134:61-71.
144. Nissen SE, Wolski K: Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med 2007;356:2457-2471.

145. Raij L, DeMaster EG, Jaimes EA: Disfuncția endoteliului indusă de fumul de țigară: Rolul anionului superoxid. J Hypertens 2001;19:891-897.

146. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, et al: Disfuncția endotelială arterială legată de fumatul pasiv este potențial reversibilă la adulții tineri sănătoși. Ann Intern Med 1999;130:578-581.

147. Vogel RA, Corretti MC, Gellman J: Colesterolul, scăderea colesterolului și funcția endotelială. Prog Cardiovasc Dis 1998;41:117-136.

148. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: Efectul unei singure mese bogate în grăsimi asupra funcției endoteliale la subiecții sănătoși. Am J Cardiol 1997;79:350-354.

26 149. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: Efectul postprandial al componentelor dietei mediteraneene asupra funcției endoteliale. J Am Coll Cardiol 2000;36:1455-1460.

150. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al: Scăderea lipidelor prin dietă reduce activitatea metaloproteinazei matricei și crește conținutul de colagen al ateromului de iepure: un mecanism potențial de stabilizare a leziunilor. Circulation 1998;97:2433-2444.

151. Anderson RA, Jones CJ, Goodfellow J: Este mâncarea grasă un declanșator pentru sindroamele coronariene acute. Ateroscleroza 2001;159:9-15.

152. Doyle B, Caplice N: Neovascularizare cu plăci și terapie antiangiogenă pentru scleroza ateroscleroză. J Am Coll Cardiol 2007;49:2073-2080.

153. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA: Strategii precoce invazive versus conservatoare - pentru angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare a ST în era stent. Cochrane Database Syst Rev (3): CD004815, 2006.

154. Sakai S, Mizuno K, Yokoyama S, și colab: Modificări morfologice în placa legată de infarct după plasarea stentului coronarian: un studiu de angioscopie în serie. J Am Coll Cardiol 2003;42:1558-1565.

155. Bogaty P, Brophy JM, Noel M și colab.: Impactul inhibării prelungite a ciclooxigenazei-2 asupra markerilor inflamatori și a funcției endoteliale la pacienții cu boală cardiacă ischemică și proteină C reactivă crescută: un studiu randomizat controlat cu placebo. Circulație 2004;110:934-939.

156. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risc de evenimente cardiovasculare asociate cu inhibitori selectivi ai COX-2. JAMA 2001;286:954-959.

157. Funk CD, FitzGerald GA: inhibitori COX-2 și risc cardiovascular. J Cardiovasc Pharmacol 2007;50:470-479.

158. Hippisley-Cox J, Coupland C: Riscul de infarct miocardic la pacienții care iau inhibitori de ciclo-oxigenază-2 sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene convenționale: analiză caz-control imbricată bazată pe populație. BMJ 2005;330:1366.

159. Hennekens CH, Borzak S: Inhibitorii ciclooxigenazei-2 și majoritatea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene tradiționale provoacă riscuri similare moderat crescute de boli cardiovasculare. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2008;13:41-50.

CAPITOLUL **27**

Revascularization in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome—For Whom, When, and How?

Lars Wallentin

Manifestările ischemiei în sindromul coronarian acut (SCA) fără supradenivelare de ST sunt cauzate de o stenoză severă care limitează fluxul sau de ocluzia unei artere coronare. În majoritatea cazurilor, există și semne de infarct miocardic (IM), care ar putea fi legate de ocluzia trombotică a leziunii coronariene vinovate, precum și de -embolizarea în aval a materialului trombotic din leziune. Componenta trombotică a bolii poate fi influențată de tratamentul cu trombocite și inhibiția coagulării. [1, 2] În ciuda unui astfel de tratament, de cele mai multe ori rămân stenoze coronariene severe care conduc la un risc de recidivă după întreruperea tratamentului antitrombotic intens inițial . [3-6] Prin urmare, există o justificare pentru utilizarea precoce a angiografiei coronariene și a revascularizării. Eliminarea sau ocolirea leziunilor care limitează fluxul prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau bypass coronarian (CABG) ar putea fi un complement adecvat la medicație pentru stabilizarea rapidă și pe termen lung a afecțiunii. Scopul este ca procedura precoce să contribuie, de asemenea, la reducerea riscului de recidivă a anginei severe și a IM și, prin urmare, să contribuie la evitarea dezvoltării insuficienței cardiace și la îmbunătățirea supraviețuirii (Caseta 27-1). [7-11] Deși revascularizarea precoce a unei leziuni coronare care limitează fluxul pare adesea o modalitate atractivă de a rezolva problema, totuși trebuie subliniat că strategia de tratament trebuie să se bazeze pe răspunsul inițial și pe rezultatul pe termen lung la nivelul pacientului. [11-13] Astfel, eventualele beneficii și riscuri sunt legate nu numai de caracteristicile leziunilor, ci și de caracteristicile pacientului și de impactul acestora asupra dezvoltării bolii și de riscurile de complicații în asociere cu procedurile invazive. [14-16] În plus, trebuie luată în considerare economia de sănătate a strategiei : trebuie să existe un echilibru adecvat între costul crescut al procedurilor precoce și eventuala compensare a acestora pentru evitarea -readmisiei pentru evenimente recurente și procedurile de revascularizare tardivă. [17-19] Numeroasele aspecte care influențează luarea deciziilor și recomandările în alegerea dintre o strategie de tratament invazivă precoce și o strategie de tratament în primul rând neinvazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST sunt rezumate în Caseta 27-1 . Procedurile invazive precoce nu sunt în prezent strategia recomandată pentru toți cei care vin cu SCA fără supradenivelare de ST, ci mai degrabă ca o abordare selectivă pentru pacienții cu risc moderat până la înalt, conform celor mai recente ghiduri internaționale de tratament. [1,2,20] În consecință, în populația fără elevație ST, în prezent angiografia precoce este efectuată în aproximativ 65% până la 90%, PCI în aproximativ 50% până la 60% și CABG în aproximativ 5% până la 10% înainte de descărcare după evenimentul indice. [20-22] Baza acestor recomandări este în principal rezultatele acumulate din studiile prospective randomizate pe scară largă care compară o abordare invazivă de rutină timpurie cu o abordare selectivă de tratament invazivă bazată pe ischemie. [7-13,23,24] Rezultatele pe termen scurt și lung din aceste studii vor fi, de asemenea, baza principală pentru revizuirea actuală pentru cine, când și cum ar trebui efectuate procedurile de revascularizare precoce în SCA fără supradenivelare ST (Fig. 27-1).

PENTRU CINE?

Dovezi pentru beneficiul unei strategii invazive timpurii

Trei studii randomizate prospective pe scară largă (FRISC-2, TACTICS-TIMI-18 și RITA-3) [7-13] au comparat o strategie invazivă de rutină timpurie versus o strategie conservatoare condusă de ischemie cu o separare adecvată în proporție a procedurilor timpurii între cele două brațe din studii (Fig. 27-2). Acestea au fost primele trei studii în care toți pacienții au primit, de asemenea, majoritatea medicamentelor antitrombotice intense recomandate în prezent și au avut majoritatea procedurilor de revascularizare fie ca PCI cu stentare de rutină sau CABG (Tabelul 27-1). Toate cele trei studii au demonstrat superioritatea unei strategii invazive precoce în comparație cu una în primul rând neinvazivă în ceea ce privește combinația de deces, IM și angină severă recurentă. Deși a existat un pericol timpuriu cu mai multe IM legate de proceduri și decese în asociere cu procedurile în timpul spitalizării, [25] în primele două

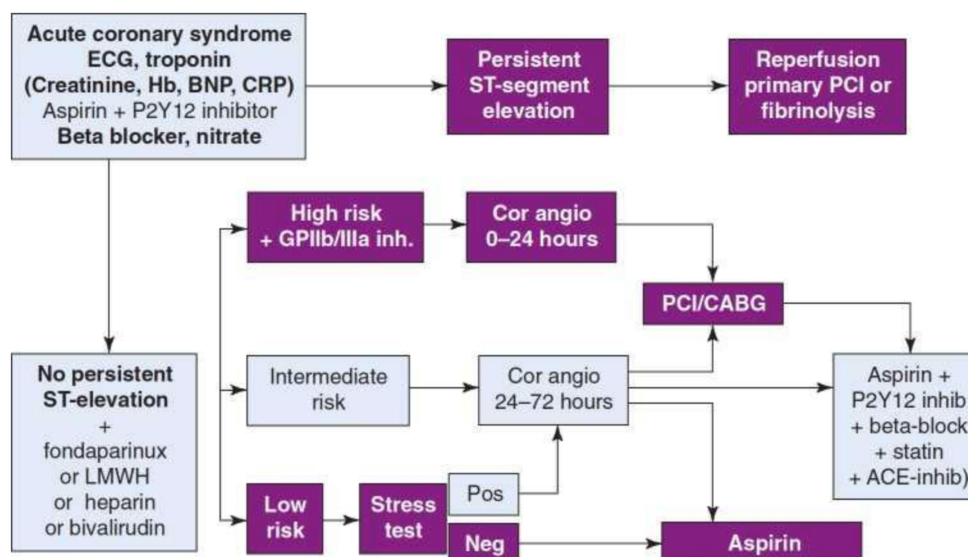


FIGURA 27-1 Prezentare generală a strategiei de tratament recomandate în sindromul coronarian acut.

studii (FRISC-2, TACTICS-TIMI-18) a existat o reducere a compusului de deces și IM deja la 6 luni. [10, 11] În cele două studii cu urmărire pe termen lung până la 5 ani a existat, de asemenea, o reducere menținută a compusului de deces și IM și o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii globale (Fig. 27-3A-C). [7, 13] De asemenea, în meta-analize [2,25-27] există un suport pentru ansamblu

CASETA 27-1 Probleme care influențează luarea deciziilor și recomandări în alegerea unei strategii de tratament invaziv timpuriu versus o strategie de tratament primar non-invaziv în sindromul coronarian acut fără elevație ST

Beneficii

Supraviețuire
Infarct miocardic recurent
Revascularizare tardivă
Readmitere târzie
Angina pectorală incapacitante recurentă
Nevoia de medicamente anti-anginoase
Calitatea vieții

Riscuri
Mortalitatea legată de procedură
Infarct miocardic legat de procedură

Efecte secundare extracardiace și morbiditate legate de procedură Restenoză și necesitate recurentă de revascularizare Recidiva angină

Costuri

Costuri legate de procedură
Durata spitalizării
Costurile medicamentelor

Costuri pentru concedii medicale și pensie de pensie

Selectarea pacientului

Indicatori de risc și scoruri de risc în raport cu beneficii, riscuri și costuri
Metoda optimă de revascularizare

Momentul optim al

superiorității revascularizării regimului invaziv precoce și atunci când se țin cont de rezultatele mai echivoce ale TIMI-IIIB mai vechi, [28.] VANQWISH, [29] și MATE mai mic, [30] VINO, [31] ISAR- COOL [32] și cel mai recent ICTUS [23, 24] încercări. În cel mai recent studiu ICTUS efectuat, nu au apărut, în mod surprinzător, niciun avantaj atunci când se compară o abordare invazivă timpurie la toți veniți cu creșterea troponinei la internare pentru SCA fără supradenivelare ST față de o abordare mai selectivă cu revascularizare precoce la cei cu semne de ischemie în repaus sau efort (Fig. 27-3D). [23, 24] Totuși, rezultatul diferit în acest studiu ar putea fi explicat în principal printr-o încrucișare precoce substanțială a 44% dintre pacienții neinvazivi cu un regim invaziv (vezi Tabelul 27-1 , Figurile 27-5 și 27-6) și, de asemenea, printr-o eventuală excludere a populației cu risc mai mare trimisă la procedurile invazive timpurii de la începutul studiilor anterioare, pe baza rezultatelor US deja disponibile la începutul studiilor anterioare. O mare parte din diferența de rezultat dintre aceste studii ar putea fi explicată prin managementul diferit utilizat în cele din urmă în diferitele brațe, deoarece în unele studii pacienții din brațul invaziv au avut mai puțin de 50% proceduri de revascularizare precoce și/sau o rată de revascularizare precoce de 35% până la 45%, de asemenea, în brațul neinvaziv (vezi Tabelul 27-1 , Figurile 27-6-5 și 227-6-5). Prin urmare, nu este surprinzător faptul că rezultatele globale dintr-o meta-analiză care include toate aceste studii eterogene arată doar o reducere relativă modestă de 16% a compoziției decesului și IM după un an. [2] Numai în studiul cu cel mai mare contrast, diferență de 62% în spital în procedurile de revascularizare, a existat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii prin abordarea invazivă timpurie. [7-9] Mai mult, a existat, în special în studiile cu un contrast mai mare în ratele procedurilor între brațele de tratament, o reducere substanțială a simptomelor anginoase, [8-13,33.] toleranța la efort și ischemia indusă de efort, [34] reinterne în spital, [8-13] si o calitate imbunatatita a vietii. [35-37] Cea mai relevantă estimare a efectelor unei strategii precoce de tratament invaziv versus selectiv invaziv într-un mediu de tratament contemporan ar putea fi obținută prin includerea numai a celor șapte studii care au randomizat exclusiv pacienții cu

diagnostic de SCA fără supradenivelare a ST și în care tratamentele recomandate în prezent cu tienopiridină și glicoproteina (GP) și IIb IIb sunt disponibile în timpul utilizării coronariene PC/I. Folosind o astfel de abordare, la o urmărire de 2 ani a apărut o reducere relativă semnificativă de 25% a mortalității, 17% în reinfarctul nefatal și 31% în angina instabilă recurentă (Fig. 27-4A-C). [27]

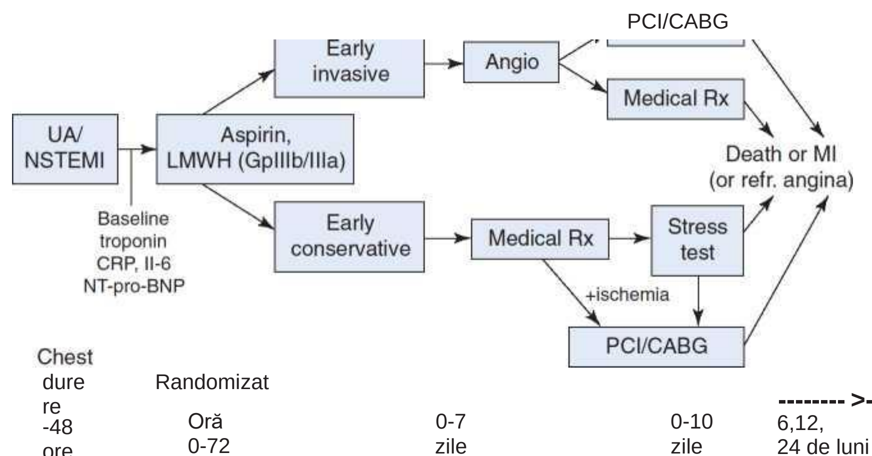


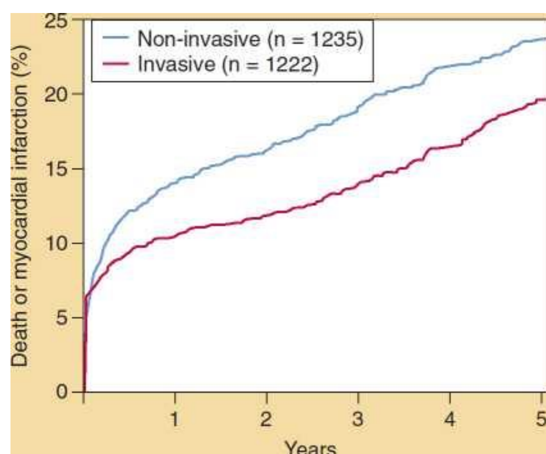
FIGURA 27-2 Prezentare generală a designului celor patru mari studii clinice prospective randomizate (FRISC2, TACTICS-TIMI-18, RITA-3, ICTUS) privind o strategie invazivă versus o strategie neinvazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST. UA, angină instabilă; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST.

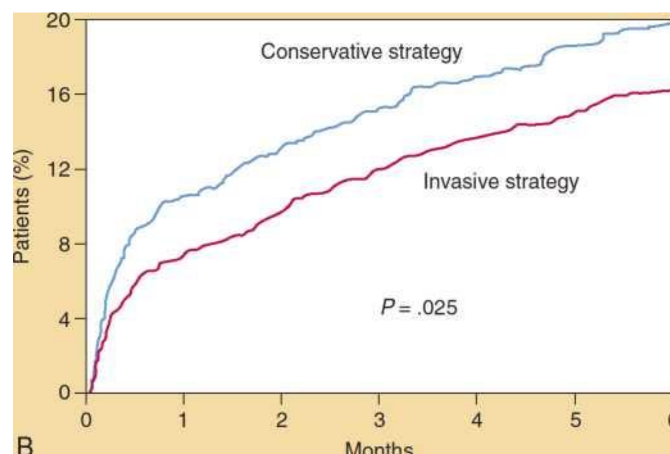
TABELUL 27—1 Strategia invazivă precoce versus strategia neinvazivă precoce în boala coronariană instabilă

	FRSC II [10]		TACTICA [11]		RITA3 [12]		ICTUS [23]	
N	2457		2220		1810		1200	
Perioada de timp	1996-1998		1997-1999		1997-2001		2001-2003	
Constatări inițiale la admitere								
Diagnosticul incluziunii	NSTEMI/UA		NSTEMI/UA		UA		NSTEMI	
Vârsta medie	65		62		62		62	
% feminin	31		34		38		27	
Diabet zaharat	12		28		13		13	
MI anterior	22		39		28		23	
Depresia segmentului ST	46		39		37		48	
Ridicarea markerului biochimic	57		37		18		82	
	Ninv	Inv	Ninv	Inv	Ninv	Inv	Ninv	Inv
Angiografie								
Înainte de externare—7 zile %	10	96	51	97	16	96	53	98
6-12 luni %	47	98	61	98	48	97	67	99
Extinderea CAD (grup invaziv)								
0 vd %	—	14	—	13	—	22	—	—
1 vd %	—	30	—	—	—	33	—	—
2 vd %	—	26	—	—	—	24	—	—
3 vd, LMD %	—	31	—	43	—	22	—	—
Revascularizare								
Înainte de externare.—10 zile %	9	71	36	60	10	44	40	76
În 6-12 luni %	43	78	44	61	28	57	54	79
CABG 6-12 luni %	23	37	16	22	12	21	14	18
PCI 6-12 luni %	20	41	28	40	16	36	40	61
Non-revasc. cu 1-3 vd 10 zile, %	—	15	—	27	—	34	—	—
Non-revasc. cu 1-3 vd 12 luni, %	—	8	—	26	—	21	—	—
Rezultat 6-12 luni								
Moarte sau IM sau angină severă %	42.2	13.2	19.4	15.9	14.5	9.6	21.2	22.7
Deces sau IM la toți pacienții %	14.1	10.4	9.5	7.3	8.3	7.6	—	—
Moarte sau IM la bărbați %	15.8	9.6	—	—	10.1	7.0	—	—
Deces sau IM la femei %	10.5	12.4	—	—	5.1	8.6	—	—
Moarte %	3.9	2.2	3.5	3.3	3.9	4.6	2.5	2.5
% IM spontan	11.3	4.2	—	—	5.7	3.3	4.6	3.7
% MI aferent procedurii	2.1	5.4	—	—	0,4	1.7	5.4	11.3

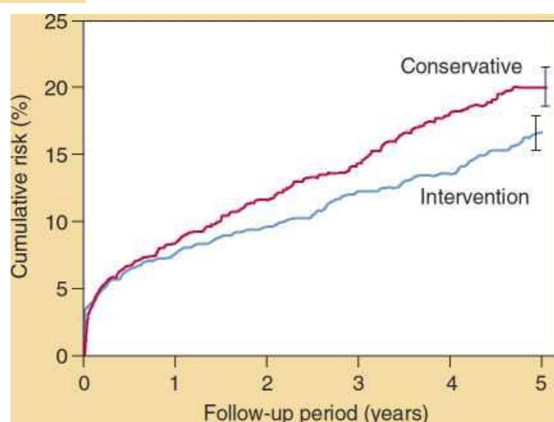
* Prezentare generală a patru studii randomizate mari, care au inclus mai mult de 1000 de pacienți și au fost efectuate pe o perioadă de 7 ani utilizând tratamentul inițial cu aspirină, heparină sau HBPM și cu disponibilitatea inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa și stenturile urmate de tienopiridină.

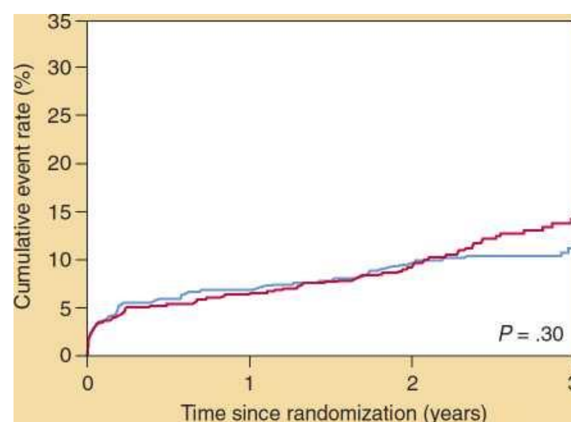
UA, angină instabilă; NSTEMI, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; vd, boala vaselor coronariene; LMD, boala coronariană principală stângă; Ninv, neinvaziv; Inv, invaziv.





Cifrele în pericol						
Invaziv	1222	1095	1065	940	910	876
Neinvaziv	1235	1061	1017	887	854	832





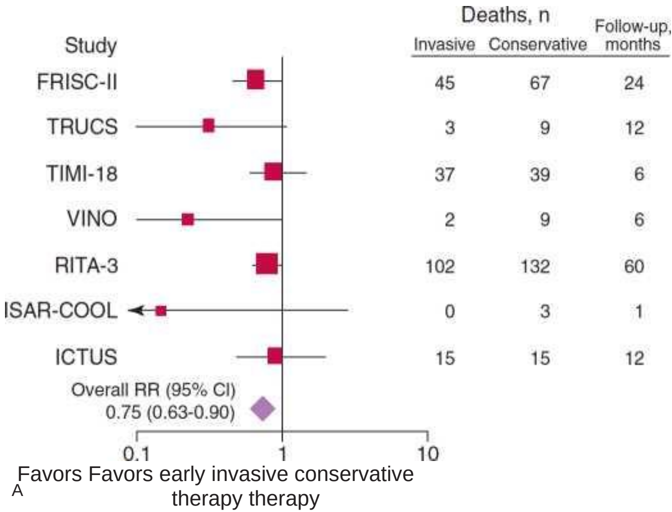
Cifrele în pericol						
Intervenție	895	827	808	783	705	446
conservatoare	915	838	808	782	683	436

Cifrele în pericol				
Invaziv timpuriu	604	565	540	176
Selectiv invaziv	596	556	529	185

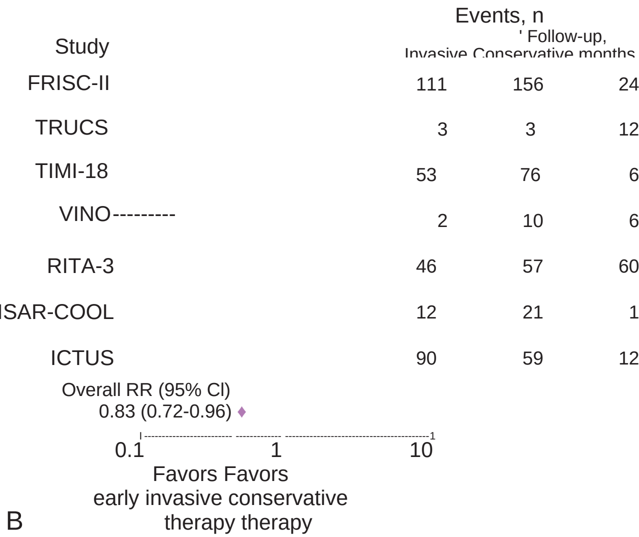
FIGURA 27-3 Rezultatul pe termen lung al celor patru studii randomizate mari prospective în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST. **A** , Rezultatul pe cinci ani al obiectivului principal - deces sau infarct miocardic - în studiul FRISC 2. **B** , Rezultatul pe șase luni al obiectivului principal - deces, infarct miocardic și reinterne pentru sindrom coronarian acut - studiul TACTICS-TIMI 18. **C** , rezultatul mediu pe 5 ani al criteriului final compozit de deces, infarct miocardic în studiul RITA-3. **D** , Rezultatul mediu pe 3 ani al criteriului final compozit de deces și infarct miocardic spontan în studiul ICTUS. *(**A** , De la Lagerqvist B, Husted S, Kontny F și colab.: Rezultatele de 5 ani în studiul randomizat FRISC-II ale unei strategii invazive versus o strategie non-invazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: un studiu de urmărire. Lancet 2006;368:998, WS000498, WS0004, CP Demopoulos LA, și colab.: Comparație de strategii invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban, N Engl J Med 2001;344:1879-1887 **C,** De la Fox KA, Poole-Wilson P., intervenția și colab. sindrom coronarian acut fără supradenivelare a ST: studiu randomizat The British Heart Foundation RITA 3, 2005;366:914-920 D, De la Hirsch A, Windhausen F Tijssen JG, și colab. (procesul ICTUS): Un studiu de urmărire Lancet 2007;369:827-835.)*

Cost Effectiveness

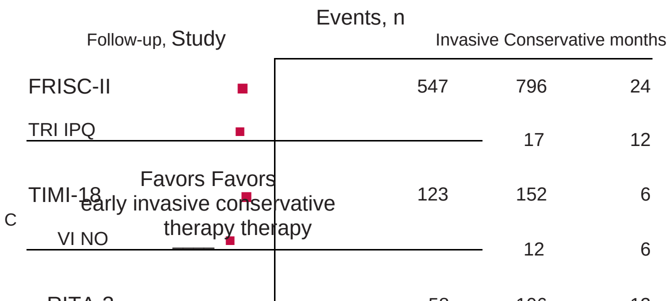
Several health economy analyses have demonstrated that the higher initial costs for an early invasive strategy might be partly compensated for by lower costs during longer-term follow-up for length of hospital stay, rehospitalizations, late procedures, outpatient visits, and medical treatment. In the 1-year perspective a strategy of routine catheterization and, if appropriate, revascularization, was, in the FRISC-2 study, associated with higher costs than a strategy of invasive procedures only with severe ischemia or recurrent MI.[17,18] However, the costs of the invasive strategy can be reduced by performing invasive procedures earlier, within the first 48 hours, as such an approach results in shorter hospital stay.[38] Using such a strategy in the routine early catheterization arm, and comparing to a nonroutine catheterization strategy with wider indications for early revascularization based on non- invasive risk indicators, there were small differences in costs between these two strategies in the TACTICS trial (Fig. 27-7).[19] Thus, in a setting where revascularization is needed



Study
Deaths, n
Invasive Conservative
Follow-up, months
FRISC-II 45 67 24
TRUCS 3 9 12
TIMI-18 37 39 6
VINO 2 9 6
RITA-3 102 132 60
ISAR-COOL 0 3 1
ICTUS 15 15 12
Overall RR (95% CI)
0.75 (0.63-0.90)
0.1
1
10
Favors early invasive therapy
Favors conservative therapy
A

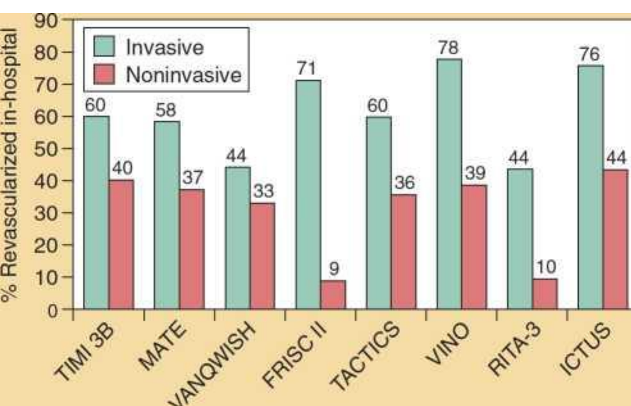


Study
Events, n
Invasive Conservative
Follow-up, months
FRISC-II 111 156 24
TRUCS 3 3 12
TIMI-18 53 76 6
VINO 2 10 6
RITA-3 46 57 60
ISAR-COOL 12 21 1
ICTUS 90 59 12
Overall RR (95% CI)
0.83 (0.72-0.96)
0.1
1
10
Favors early invasive therapy
Favors conservative therapy
B



Study
Events, n
Invasive Conservative
Follow-up, months
FRISC-II 547 796 24
17 12
TIMI-18 123 152 6
12 6
Favors early invasive therapy
Favors conservative therapy
C

FIGURA 27-4 **A** , Meta-analiză care arată riscul relativ de mortalitate de toate cauzele pentru terapia invazivă timpurie în comparație cu terapia conservatoare la o urmărire medie de 2 ani. **B** , Meta-analiză care arată riscul relativ de infarct miocardic non-fatal pentru terapia invazivă timpurie în comparație cu terapia conservatoare la o urmărire medie de 2 ani. **C** , Meta-analiză care arată riscul relativ de angină instabilă recurentă care necesită respitalizare pentru terapia invazivă timpurie în comparație cu terapia conservatoare la o urmărire medie de 13 luni. *(De la Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: O meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane. J Am Coll Cardiol 2006;48:1319-1325.)*



d trials

la 40% până la 50% dintre pacienți în următorul an, așa cum sa observat atât în studiile FRISC-2, cât și în cele TACTICS, există doar o creștere modestă a costului, cu condiția ca procedurile invazive de rutină precoce să fie efectuate în primele 48 de ore de la internare. Prin urmare, o strategie invazivă timpurie ar putea, pe termen lung, să fie rentabilă dacă procedurile invazive sunt efectuate fără întârzieri nejustificate. Această abordare va fi, de asemenea, preferată de către pacienți, deoarece șederea inițială în spital este scurtată și reinternările pentru simptome recurente sunt evitate. Astfel, în comparație cu o abordare în primul rând neinvazivă, o strategie invazivă timpurie în SCA este asociată cu o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii tardive, morbiditate mai scăzută și îmbunătățirea calității vieții la o creștere modestă a costului pentru sistemul de sănătate. Aceste rezultate benefice în studiile prospective randomizate sunt susținute și de experiențe similare în comparații ajustate între pacienții tratați cu o abordare invazivă timpurie versus o abordare conservatoare în unele registre din viața reală sau studii clinice farmaceutice. [39-41]

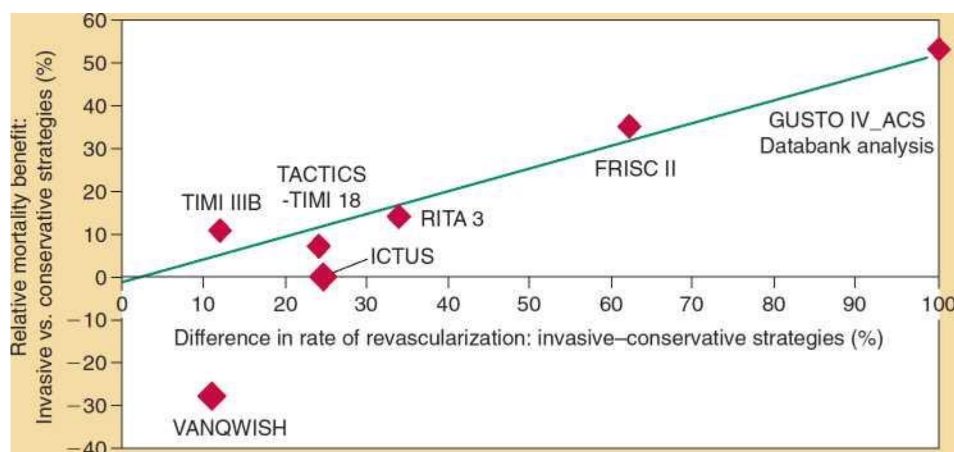


FIGURA 27-6 Capacitatea de a demonstra un beneficiu relativ al mortalității cu strategia de revascularizare depinde de gradientul ratelor de revascularizare între ambele brațe de randomizare. *(De la Bassand JP, Hamm CW Ardissino D, și colab.: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.)*

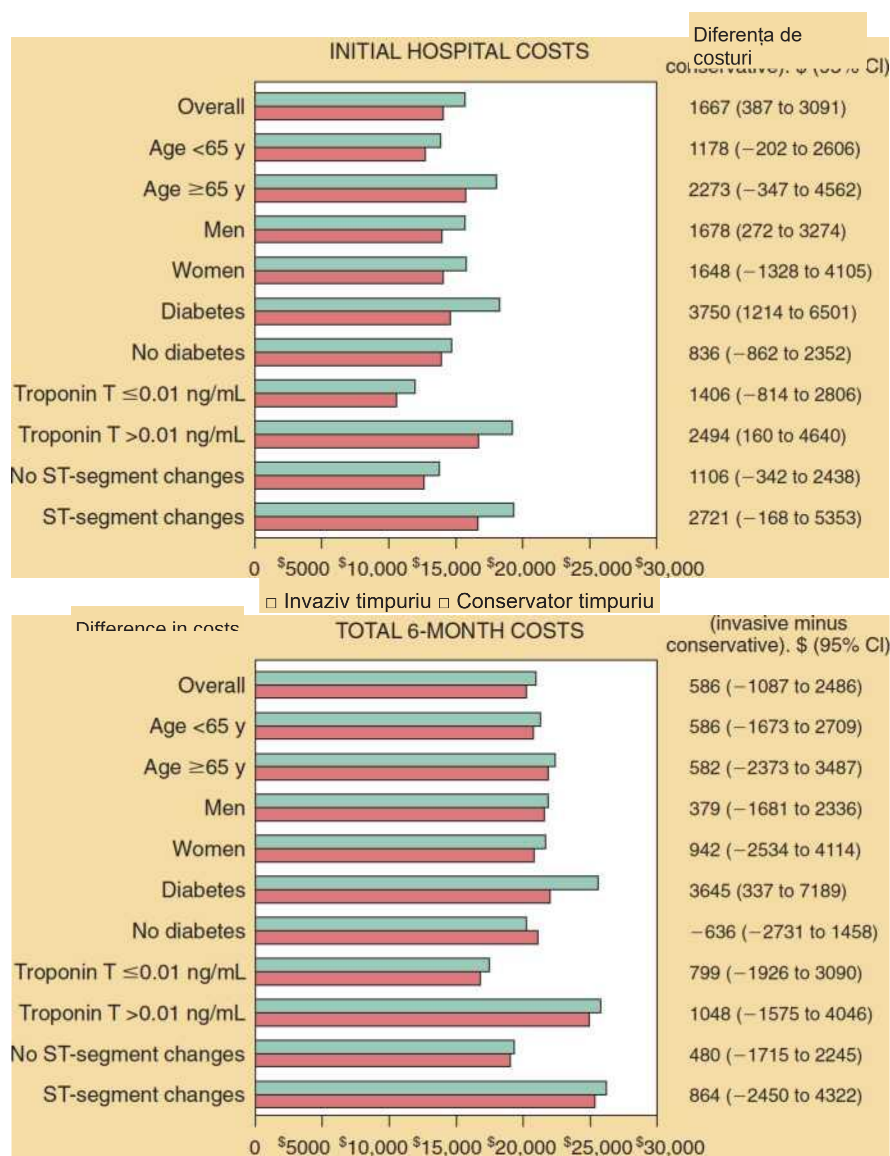


FIGURA 27-7 Spitalizarea inițială și costurile la 6 luni în materialul total și diferitele subgrupe din studiile TACTICS-TIMI-18. *(De la Mahoney EM, Jurkovitz CT Chu H, et al: Costul și eficacitatea costului unei strategii invazive timpurii vs conservatoare pentru tratamentul anginei instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. JAMA 2002;288:1851-1858.)*



BOX 27-2 **Indicatori de risc care trebuie utilizați pentru selectarea pacienților pentru tratamentul invaziv timpuriu în sindromul coronarian acut**

- Vârsta (> 65 ani)
- Factori de risc coronarian - diabet zaharat, hiperlipidemie, hipertensiune arterială, fumat
- Disfuncție renală (rata de filtrare glomerulară [GFR] < 90 ml/min, chiar mai mare la < 60 ml/min și cea mai mare la < 30 ml/min)
- Infarct miocardic anterior, angină pectorală anterioară
- Disfuncție cardiacă - NT-proBNP crescut (> 300 ng/L, risc și mai mare la > 1000 ng/L)
- Istoric de durere toracică în repaus sau în ultimele 24 de ore sau recidive în ciuda tratamentului
- Ischemie miocardică - deprimare a segmentului ST (> 0,1 mV, risc chiar mai mare la > 0,2 mV)
- Tromboza coronariană – troponina crescută (Troponină T > 0,01, risc chiar mai mare la > 0,5 p..g/L)
- Inflamație – creșterea proteinei C reactive (> 10 mg/L) Leziune severă a arterei coronare la angiografia coronariană

Stratificarea riscului pentru selecția pacienților pentru proceduri invazive timpurii

Ca și în cazul majorității altor tratamente, reducerea riscului printr-un tratament invaziv timpuriu este mai mare la pacienții cu risc mai mare, iar ameliorarea simptomelor este mai bună la pacienții cu simptome mai severe. Multe observații clinice și de laborator sunt legate de riscul ulterior de evenimente noi după SCA, așa cum este rezumat în Caseta 27-2 și prezentat în capitolele anterioare. Astfel, multe informații prognostice sunt deja disponibile în istoricul pacienților; adică, riscul este crescut de vârstă, sexul masculin, diabet zaharat, boală cronică de rinichi, antecedente de IM, angină severă anterioară, insuficiență cardiacă congestivă sau medicație pentru oricare dintre aceste afecțiuni. [14-16,42,43] Severitatea manifestărilor bolii (de exemplu, episoade de durere toracică în ultimele 12 până la 24 de ore și/sau episoade recurente de durere în ciuda tratamentului farmacologic) este asociată cu un risc mai mare. [44, 45] Semnele de ischemie (depresia segmentului ST) într-un electrocardiograf (ECG) la intrare și/sau episoadele de depresie ST în timpul monitorizării continue sunt, de asemenea, legate de un prognostic mai rău. [46-57] Disfuncția ventriculară stângă, așa cum este evaluată prin creșterea testului peptidei natriuretice cerebrale prohormonale N-terminale (NT-proBNP) sau ecocardiografie, sunt alte observații asociate cu un prognostic rezervat. [39,58-64] Recent, de asemenea, o disfuncție renală moderată (de exemplu, rata de filtrare glomerulară (GFR) mai mică de 90 ml/min, [16,61,65-71] sau un nivel crescut al cistatinei-C [72]) au fost găsite asociate cu un rezultat mai rău. Apariția unor markeri biochimici crescuti ai IM, adică troponinele , este un marker bine stabilit al riscului crescut de IM ulterior, precum și de mortalitate. [45,54,61,73-85] Recent, markeri biochimici ai activității inflamatorii (de exemplu, proteina C reactivă (CRP) [14,60,61,83,86-93] și interleukina-6, [94-97] activitatea plachetară [adică, CD40-ligand], [98-100] și stresul și repararea celulară [adică, GDF15] [101, 102]) s-au arătat asociate cu un prognostic mai rău . Combinația mai multor dintre acești indicatori de risc oferă o stratificare a riscului mai bună decât orice marker singur. Astfel, combinația de depresie a segmentului ST ca - indicator probabil al stenozei coronariene severe, creșterea troponului ca marker al trombozei coronariene și/sau IM, creșterea NT-proBNP ca marker al performanței cardiace reduse, clearance-ul redus al creatininei ca indicator al disfuncției renale , CRP crescută ca indicator al activității inflamatorii GDF și creșterea nivelului inflamator al GDF. stresul oferă informații de prognostic mai bune decât oricare dintre acestea singure. Analizele multivariate ale combinației dintre istoricul pacientului, prezentarea clinică și câțiva dintre acești markeri de laborator au permis dezvoltarea scorurilor de risc ale factorilor cheie care conțin cele mai importante informații de prognostic. [14-16,42]

Deoarece majoritatea acestor variabile sunt ușor și rapid disponibile într-un timp scurt de la internare, ele pot fi, de asemenea, aplicate pe scară largă ca suport pentru selecția pacienților pentru tratamentul invaziv timpuriu în practica clinică (Fig. 27-8).

Stratificarea riscurilor în raport cu efectele tratamentului invaziv

Cele mai mari două studii care au randomizat pacienții la o strategie invazivă precoce versus o strategie invazivă selectată, FRISC-2 și TACTICS-TIMI-18, au furnizat o mulțime de informații despre rezultatul unei strategii invazive în legătură cu stratificarea riscului, în timp ce doar informații limitate sunt disponibile din celelalte studii (RITA-3, ICTUS). [13] Prin urmare, prezentul capitol va folosi în principal rezultatele din primele două studii ca bază pentru cele mai potrivite indicații în prezent pentru revascularizare precoce.

27

Atât studiile FRISC-2, cât și TACTICS-TIMI-18 au arătat că reducerea absolută a riscului privind evenimentele coronare ulterioare a fost mai mare la pacienții cu risc mai mare, conform celor mai mulți dintre acești indicatori de risc (vezi Fig. 27-8 .) [7,11,14.] Tratamentul invaziv a fost asociat cu un risc mai mare la pacienții în vârstă. Cu toate acestea, a existat un beneficiu mai mare, atât relativ cât și absolut, la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. [7, 103] Rezultatele corespunzătoare au fost raportate și din studiile observaționale. [41, 104] Cu toate acestea, experiențele din viața reală arată că procedurile de revascularizare precoce sunt mai rar utilizate la vârstnici. [105-108] De asemenea, pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc considerabil crescut de SCA. [14,43,109-112] Cu toate acestea, reducerea proporțională a riscului prin revascularizare precoce a fost similară la pacienții cu și fără diabet. În consecință, reducerea riscului absolut de deces și IM a fost mai mare la pacienții cu diabet. [43, 110] În ciuda acestor rezultate de succes, există o subutilizare a procedurilor de revascularizare precoce la pacienții cu diabet. [109, 113] De asemenea, pacienții cu disfuncție ventriculară stângă [60] sau disfuncție renală [114] au avut un risc mai mare, dar totuși au avut relativ similar și, prin urmare, o reducere mai mare a riscului absolut prin abordarea invazivă timpurie. Pacienții cu semne de ischemie severă, așa cum este indicat de gradul de depresie a segmentului ST sau modificări ale undei T în ECG în repaus, au avut un beneficiu considerabil mai mare de la procedurile invazive precoce decât pacienții fără aceste constatări. [46,48,115] Atât studiile FRISC-2, cât și cele TACTICS au indicat că majoritatea pacienților care beneficiază de o strategie invazivă au fost găsiți la pacienții cu troponină detectabilă în probele de ser la intrare. [11,47,60,84,85] Riscul unui infarct ulterior a fost similar la toți pacienții cu orice creștere a troponinei, în timp ce a existat o relație liniară între nivelul troponinei și mortalitate. [81, 83] Astfel, în prioritizarea pacienților pentru procedurile invazive, orice troponină detectabilă ar sugera o abordare invazivă, în timp ce urgența procedurii este crescută la niveluri mai mari de troponine. Pacienții fără troponină detectabilă prezintă un risc foarte scăzut și au puțin de câștigat din procedurile invazive, cu excepția cazului în care sunt indicate de simptomele incapacitante de angină pectorală sau de prezența altor - indicatori de risc clinic sau biochimic. [11, 47] În raport cu nivelurile de proteină C-reactivă, efectele relative ale abordării invazive au fost similare la toate nivelurile și, prin urmare, efectele absolute sunt mai mari la pacienții cu niveluri mai mari ale acestor markeri de inflamație. [60] Cu toate acestea, conform rezultatelor studiului FRISC-2, nivelul inițial de interleukină-6 părea a fi un marker mai specific atât al mortalității crescute, cât și al efectelor tratamentului invaziv timpuriu. [96] Recent, de asemenea, s-a demonstrat că prezența creșterii GDF15 este un indicator independent al unui beneficiu mai mare al unei abordări invazive precoce în SCA fără supradenivelare. [101] Prin urmare, în viitor, o combinație de istoric clinic, semne de ischemie la ECG și o combinație

27

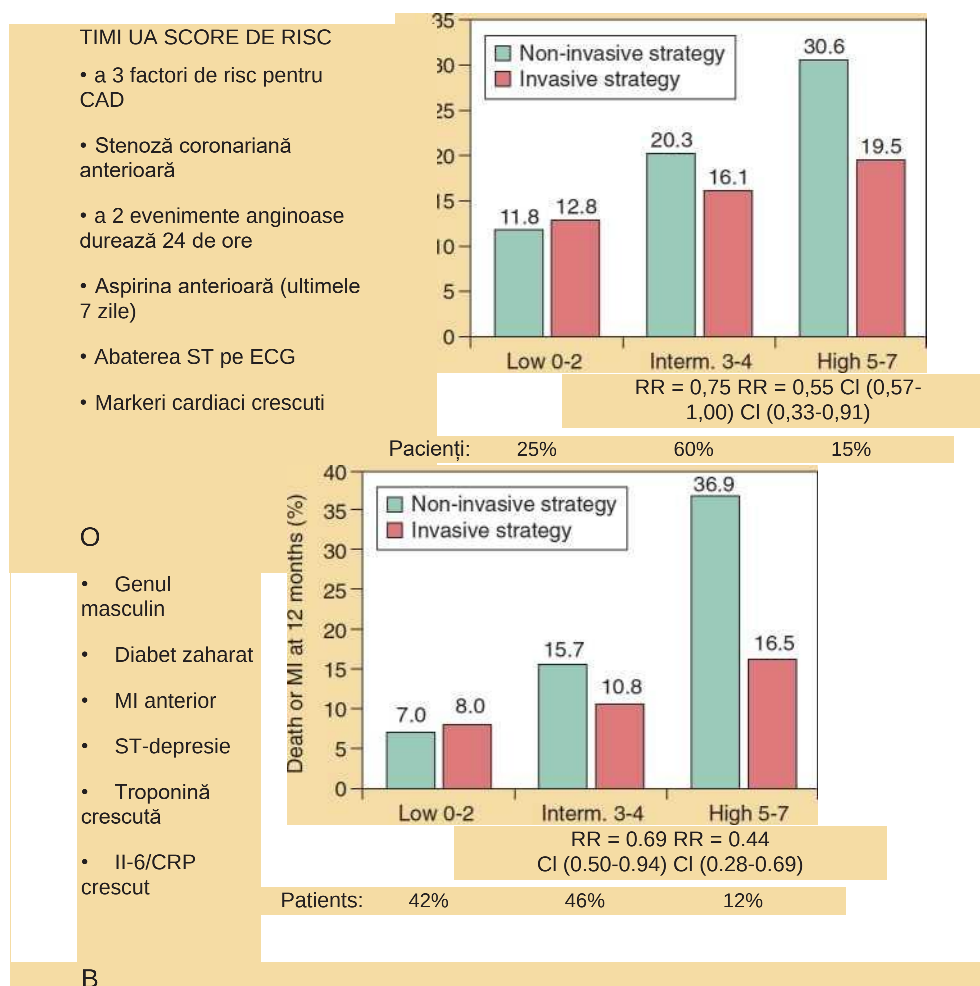


FIGURA 27-8 **A** , Rezultatul unei strategii invazive precoce în raport cu scorul de risc TIMI UA în studiul TIMI-18/TACTICS. **B** , Rezultatul unei strategii invazive timpurii în raport cu scorul FRISC-2 în studiul FRISC-2. *(* ***A,*** *De la Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab.: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu tirofibanul inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa. N Engl J Med 2001; 344:1879-1887 pentru scorul de selecție a pacienților Lager: Fvist, BRIS, și colab* ***.*** *o strategie de tratament invaziv timpuriu în boala coronariană instabilă 2005;91:1047-1052.)*

de markeri biochimici, cum ar fi troponina, clearance-ul creatininei , NT-pro-BNP și GDF15 ar putea oferi cele mai bune informații cu privire la indicația unei strategii de tratament invaziv timpuriu în SCA fără elevație ST. [101 , 116]

Scoruri de risc în raport cu efectele tratamentului invaziv timpuriu

Folosind combinații de mai mulți markeri, atât studiul FRISC-2, cât și TACTICS-TIMI-18, au demonstrat că beneficiile strategiei invazive păreau limitate la pacienții cu o combinație de nivel crescut de troponină și depresie de segment ST . Cu toate acestea, rezultatul bazat pe troponina și depresia segmentului ST a fost modulat de alți factori precum vârsta, diabetul, disfuncția renală (clearance-ul creatininei), IM anterior, disfuncția ventriculară stângă (NT-proBNP), severitatea - simptomelor anterioare și actuale de angină, stres celular (GDF15) și activitate inflamatorie (CRP, IL6). Folosind o abordare multivariabilă, este posibil să se identifice setul minim de factori de risc cheie necesari ca componente ale unui scor de risc pentru evaluarea prognosticului și selectarea tratamentului invaziv. [11 , 14] Conform acestor scoruri de risc, cel mai mare beneficiu al unui tratament invaziv precoce a fost observat la scoruri mai mari, adică la pacienții cu mai mulți dintre indicatorii de risc (vezi Fig. 27-8). Pacienții cu un scor de risc ridicat (> 5 indicatori de risc) au avut o supraviețuire îmbunătățită, precum și un risc mai scăzut de (re)infarct. La un scor de risc intermediar (3-4 indicatori de risc) a existat în principal o reducere a (re)infarctului. În cele din urmă, tratamentul invaziv precoce, cu riscul său inerent pentru complicații peri-procedurale, nu a redus riscul de deces sau IM la pacienții cu scor de risc scăzut (0-2 indicatori de risc). Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că pacienții cu risc scăzut, precum și pacienții cu risc ridicat, cu simptome incapacitante, obțin aceeași ameliorare a simptomelor și îmbunătățirea calității vieții din procedurile invazive. [8-13,20,33,35] Astfel, în multe cazuri, din cauza simptomelor, ar putea exista motive pentru a lua în considerare procedurile invazive chiar și la pacienții cu risc scăzut. Cu toate acestea, urgența procedurilor este mai mică la astfel de pacienți din cauza riscului mai scăzut de apariție a evenimentelor coronariene în așteptarea procedurilor. În cele din urmă, trebuie subliniat faptul că toate aceste scoruri de risc au fost derivate din analize retrospective și, până în prezent, niciun scor de risc nu a fost verificat într-un studiu prospectiv randomizat.

Teste de stres pentru stratificarea riscurilor

La pacienții cu risc scăzut, un test de stres va permite o stratificare suplimentară a riscului . La aceste teste, o nouă categorie de risc ridicat este constituită fie din zone mari sau multiple de ischemie miocardală indusă de efort sau toleranță scăzută la efort. [117-124] O categorie cu risc scăzut este definită de o toleranță adecvată la efort, fără semne de ischemie. În categoria cu risc ridicat este indicată cateterizarea și revascularizarea precoce. În categoria cu risc scăzut nu trebuie efectuate proceduri invazive precoce,

deoarece riscurile peri-procedurale sunt mai mari decât beneficiile potențiale care pot fi obținute în această categorie de pacienți. [125-127] În studiul ICTUS, o strategie cu luarea deciziilor în etape, cu o decizie inițială pentru procedurile invazive, bazată pe prezentarea clinică și semnele de ischemie în repaus, urmată de oa doua decizie pentru procedurile invazive la ischemie la un test de efort înainte de externare, s-a dovedit a oferi un rezultat pe termen lung similar cu o abordare invazivă directă într-o populație de pacienți pozitivi tropo-nin cu rată generală ridicată de proceduri recrutate timpuriu în centre. [24]

Angiografia coronariană pentru stratificarea timpurie a riscului și selectarea tratamentului

În multe cazuri, efectuarea angiografiei coronariene poate oferi cele mai fiabile informații privind stratificarea riscului și selectarea tratamentului pentru un pacient individual. Nu se identifică doar leziunea vinovată și caracteristicile acesteia, ci și amploarea bolii coronariene, existența colateralelor, zona miocardică cu risc și funcția ventriculară stângă sunt elucidate prin cateterizare . [128] La pacienții cu diagnostic clinic de SCA există aproximativ 10% cu boală a arterei principale stângi, 25% cu boală cu trei vase, 25% cu boală cu două vase, 25% cu boală cu un singur vas și 15% fără boală coronariană semnificativă la angiografia coronariană (vezi Tabelul 27-1). Majoritatea indicatorilor de risc evidențiați mai sus, adică vârsta, sexul masculin, diabetul zaharat, infarct miocardic anterior, angină severă anterioară, disfuncție renală , disfuncție ventriculară stângă (NT-proBNP crescut), depresie de segment ST, troponina crescută, GDF15 crescut și răspuns cu risc mai mare la un test de stres, sunt asociați cu o apariție crescută a bolii coronariene principale sau a arterei coronare principale. [46,81,119,120,129-133] Cu toate acestea, corelația dintre acești indicatori de risc și amploarea bolii coronariene este destul de slabă. Astfel, din perspectiva pacientului individual ar putea fi de preferat să se utilizeze rezultatele combinate dintr-o angiografie coronariană și din indicatorii de risc neinvazivi ca bază pentru o decizie de revascularizare precoce. Posibilul dezavantaj al unei astfel de abordări este că toate leziunile identificate la angiografia coronariană tind să fie dilatate și stentate la aceeași ședință, ignorând eventualele informații din alți indicatori de risc. În brațul invaziv al studiului FRISC-2 nu a existat nicio relație între amploarea bolii coronariene inițiale și evenimentele coronariene ulterioare în brațul invaziv, ceea ce indică faptul că procedurile invazive precoce vor elimina riscul pentru noi evenimente asociate cu leziuni coronariene severe. Aceste constatări susțin recomandarea angiografiei coronariene precoce la majoritatea pacienților cu SCA pentru a identifica toate leziunile coronariene severe, al căror risc poate fi redus prin revascularizare precoce.

Sexul și selecția tratamentului invaziv

În studiile FRISC-2 și RITA-3 a existat un efect semnificativ mai bun al strategiei invazive la bărbați decât la femei. [134, 135] Acest lucru s-ar putea explica parțial prin proporția mai mică de femei revascularizate în grupul invaziv din cauza ratei mai mici de leziuni semnificative la femei decât la bărbați. Un alt motiv ar putea fi un risc crescut de -complicații periprocedurale, în special cu diabet zaharat și vârsta mai mare, la femeile cu bypass coronarian. [134, 135] Cu toate acestea, aceste diferențe legate de gen în efectele tratamentului invaziv timpuriu nu au fost observate nici în TACTICS-TIMI-18 [136.] nici procesul ICTUS [23] nici în rapoartele din materiale de observație. [41, 137] Într-o meta-analiză a tuturor studiilor prospective randomizate publicate, nu a apărut nicio diferență semnificativă între sexe în beneficiul general în ceea ce privește compoziția decesului, IM și recurența anginei severe. [138] La femei, precum și la bărbați, beneficiile s-au limitat la cei cu risc mai mare, adică cu troponine crescute și/sau depresie ST în ECG în repaus. Pentru a evalua corect femeile cu SCA pare de preferat să se utilizeze aceleași indicații pentru angiografia coronariană diagnostică la ambele sexe, adică cu risc moderat spre mare de evenimente ulterioare conform criteriilor de stratificare a riscului discutate mai devreme. Cu toate acestea, în alegerea celui mai potrivit tratament, ar trebui luate în considerare prognosticul mai bun pe termen lung și riscurile periprocedurale mai mari la femei în comparație cu bărbații. În cele din urmă, din cauza incertitudinilor privind echilibrul dintre beneficii și riscuri la femei, sunt justificate noi studii prospective care compară o strategie invazivă timpurie cu o strategie conservatoare care se concentrează pe femei.

Situații speciale

Boala cronică de rinichi a apărut în ultimii ani ca un indicator foarte important al riscului crescut de evenimente viitoare în SCA. [16,61,65-72] Mai multe studii au arătat că boala cronică de rinichi este asociată cu o boală aterosclerotică mai severă, crescând riscul unor evenimente viitoare. [70,139,140] În plus, boala cronică de rinichi crește, de asemenea, riscul de complicații pentru multe tipuri de tratament medical din cauza riscului de supradozaj la rate lente de excreție. Prin urmare, boala cronică de rinichi este un factor de risc bine stabilit pentru sângerare, atât la tratamentul anticoagulant, cât și la tratamentul antiplachetar, ambele fiind utilizate din abundență în SCA. [68, 141] Administrarea de substanțe de contrast la angiografiile coronariene și la procedurile PCI prezintă, de asemenea, un risc de afectare cel puțin temporară a funcției renale. [142] O astfel de deteriorare temporară a funcției rinichilor ar putea fi asociată cu riscuri de apariție a reacțiilor adverse la medicamentele bine acceptate anterior. În cele din urmă, boala cronică de rinichi prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru necesitatea unor proceduri chirurgicale, cum ar fi CABG. În ciuda riscurilor crescute de efecte secundare, ambele studii individuale [114, 143] și meta-analize [144] indică faptul că pacienții cu funcție renală redusă obțin același beneficiu din procedurile invazive precoce ca și pacienții cu risc moderat până la înalt, pe baza altor indicatori de risc. Prin urmare, există puține motive pentru a nu trece la proceduri invazive timpurii din cauza clearance-ului creatininei redus, care mai degrabă ar trebui să întărească indicația, dacă nu există alte contraindicații.

CÂND?

În SCA fără elevație ST, riscul pentru evenimente noi este cel mai mare în primele ore și zile și scade în primele 2 până la 3 luni. La pacienții nerevascularizați, 40% dintre evenimentele noi apar în primele 2 săptămâni, încă 40% până la 6 luni și 20% în timpul celui de-al doilea semestru. Astfel, măsurile de tratament care au ca scop protecția împotriva evenimentelor noi trebuie efectuate cât mai devreme posibil. În consecință, pacienții cu SCA suspectat sau cert ar trebui să primească imediat la internare, dacă nu au început mai devreme, un tratament combinat cu inhibare trombocitară prin aspirină, inhibare a receptorului P2Y12 și anticoagulare cu heparină nefracționată sau cu greutate moleculară mică (HBPM), fondaparinux sau bivalirudină. [1, 2] Procesul de stratificare a riscului, bazat pe istoric, prezentarea clinică, răspunsul la tratament, constatările ECG și markerii biochimici, ar trebui să înceapă de la internare, iar identificarea pacienților cu risc ridicat să se încheie în primele ore. [1, 2] La pacienții cu risc crescut și în special cei cu simptome sau semne de ischemie , aritmie sau compromis hemodinamic persistente sau recurente aparent clinic, tratamentul antitrombotic trebuie intensificat, de obicei prin adăugarea de inhibiție a GP IIb/IIIa de către abciximab, eptifibatidă sau tirofiban, [11,145-145-145.] iar pacientul dus imediat la laboratorul de cateterism pentru proceduri invazive (vezi Fig. 27-1).

 La pacienții la care simptomele și semnele de ischemie s-au diminuat, dar care rămân în continuare la risc crescut din cauza altor indicatori de risc, coronarografia diagnostică și intervențiile asociate pe cateter pot fi, de asemenea, efectuate imediat, fără riscuri excesive, folosind această abordare farmacologică. [149] La pacienții cu risc ridicat, procedurile invazive sunt recomandate în primele 24 de ore și nu mai târziu în timpul spitalizării, deoarece o astfel de strategie agresivă reduce riscul de ischemie recurentă, reinfarct, accident vascular cerebral și deces, în comparație cu intervențiile ulterioare. Datele privind 27 avantajele intervențiilor foarte timpurii sunt consecvente pe baza rezultatelor raportate în studiul TIMACS, randomizarea 3031 de pacienți la o strategie invazivă precoce versus o strategie invazivă întârziată, [150.] și observațiile conform cărora procedurile anterioare par să protejeze pacientul de evenimentele ischemice în așteptarea procedurilor în studiile mai vechi. [32.151.152] La pacienții cu risc intermediar, cateterizarea diagnostică și eventuala procedură de revascularizare pot fi întârziate în siguranță cu câteva zile sub protecția unui tratament antitrombotic intens continuu. La acești pacienți, câștigurile pe termen lung printr-o strategie invazivă ar putea să nu compenseze riscurile inerente unei proceduri de revascularizare imediată, așa cum s-a observat în mai multe dintre studiile randomizate. [7,11,23]

La pacienții cu risc crescut care nu pot fi revascularizați în mod adecvat prin angioplastie, tratamentul combinat cu aspirină, anticoagulare parenterală și un inhibitor GP IIb/IIIa cu timp de înjumătățire scurt trebuie continuat până la momentul intervenției chirurgicale de bypass coronarian. [153] Dacă pacienții tratați cu tienopiridină sunt stabilizați clinic, se recomandă amânarea procedurii chirurgicale cu 5 până la 7 zile după încetarea acestui tratament pentru a evita riscul crescut de complicații hemoragice. [154 , 155] Câteva zile de stabilizare a leziunii coronariene și de recuperare din ischemia miocardică înainte de a trece la procedura CABG au fost considerate anterior avantajoase pentru rezultatul general al intervenției chirurgicale, deoarece au fost asociate cu o rată foarte scăzută de complicații și mortalitate la pacienții tratați chirurgical în studiul FRISC-2. [10] Cu toate acestea, există un echilibru delicat între câștigurile obținute prin reducerea timpului până la tratament și riscurile de sângerare și alte complicații peri-procedurale care trebuie luate în considerare atunci când se decide momentul optim al procedurilor de revascularizare chirurgicală și pe bază de cateter.

În cele din urmă, la pacienții fără simptome de ischemie rămase sau anterioare și care se află în categoria cu risc scăzut, sunt necesare proceduri de diagnosticare suplimentare cu teste de stres, deoarece riscul de complicații peri-procedurale ar putea depăși beneficiile potențiale ale procedurilor invazive privind evenimentele ischemice recurente. Folosirea unei astfel de abordări bazate pe stratificarea riscurilor va optimiza utilizarea și sincronizarea procedurilor invazive în beneficiul pacientului și a rentabilității sistemului de îngrijire a sănătății.

CUM?

Modul de realizare a procedurilor de revascularizare va depinde de amploarea și severitatea leziunilor coronariene, precum și de caracteristicile pacientului, cum ar fi vârsta, sexul, funcția renală, bolile concomitente și medicamentele. Angiograma coronariană conține informații decisive privind adecvarea pentru PCI sau CABG. La pacienții cu SCA fără supradenivelare ST, stenoza coronariană epicardică semnificativă va fi prezentă în aproximativ 30% într-un vas, aproximativ 30% în două vase și aproximativ 30% în trei vase sau artera coronară principală stângă (vezi Tabelul 27-1). Rata pacienților fără leziuni coronariene semnificative este de aproximativ 10%. Cu toate acestea, această proporție este mai mare la femei cu aproximativ 20% până la 30% în comparație cu bărbații, la 5% până la 10%. În consecință, la femei există proporții mai mici de pacienți cu boală multivasală (două sau trei vase) în comparație cu bărbații. [134] Cele mai multe studii prospective randomizate au vizat revascularizarea „completă” a tuturor leziunilor coronariene semnificative identificate, atât la intervenții precoce, cât și ulterioare. Totuși, este important să încercăm să identificăm leziunea vinovată chiar și în cazul bolii cu mai multe vase, pentru a face din aceasta o țintă primară pentru revascularizare. În cele mai multe cazuri, vinovatul va putea fi identificat prin combinarea informațiilor despre caracteristicile leziunii (excentricitate, neregularitate, ulcerație , neclaritate și defecte de umplere) și localizarea ischemiei miocardice pe baza constatărilor ECG și a anomaliilor de mișcare a peretelui. [156]

După efectuarea studiilor prospective randomizate timpurii (FRISC-2, TIMI-18, RITA-3), rezultatele PCI în SCA fără supradenivelare a ST au fost îmbunătățite în continuare prin utilizarea extinsă a stenturilor cu eluare a medicamentelor și asocierea cu o inhibare mai intensă a trombocitelor, [157 , 158.] și, de asemenea, un tratament mai intens cu statine și inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), așa cum a fost utilizat în studiul ICTUS. Riscul de complicații hemoragice la intervenții ar putea fi în prezent atenuat prin utilizarea noilor agenți anticoagulanti, inclusiv bivalirudină sau fondaparinux, în loc de HBPM nefracționat. [159 , 160] La pacienții cu risc crescut de sângerare din cauza anticoagulării orale, vârstă mare, sex feminin, greutate corporală mică sau disfuncție renală, utilizarea abordului radial a devenit, de asemenea, o alternativă frecvent utilizată pentru a reduce riscul de sângerare (cu excepția cazului în care este prevăzută contrapulsarea cu balon intra-aortic). [161] În plus, riscul de închidere bruscă precoce și târzie și de tromboză a stentului a fost redus, în ultimii ani, printr-un tratament mai intens cu inhibare dublă a trombocitelor, combinând aspirina cu inhibarea P2Y12 cu doze de încărcare mai mari, începând mai devreme înainte de proceduri și menținându -l timp de cel puțin 1 an. [155.162-166]

Ratele de restenoză în stent au fost reduse prin utilizarea obișnuită a stenturilor cu eluare de droguri (DES) și la populația de pacienți fără supradenivelare a ST. Deși eficacitatea și siguranța DES nu au fost testate prospectiv în SCA fără supradenivelare de ST, aceste dispozitive par să aibă aceleași rezultate în acest context, așa cum se arată din analizele de subgrup ale mai multor studii și registre randomizate. [167] Deși incidența trombozei stentului este mai mare după proceduri urgente în SCA fără supradenivelare de ST în comparație cu procedurile elective la pacienții stabili, nu există diferențe dacă sunt utilizate DES sau stenturi metalice goale (BMS). [155] Cu toate acestea, BMS ar trebui să fie preferată în situațiile în care tratamentul antiplachetar dublu ar putea fi întrerupt (de exemplu, din cauza necesității de anticoagulare orală sau de intervenție chirurgicală). Pentru a minimiza riscul de tromboză a stentului, în prezent se recomandă menținerea terapiei antiplachetare dublă timp de cel puțin 1 an după SCA fără supradenivelare a ST și în special după implantarea DES. În prezent, nu există dovezi clare pentru vreo diferență în supraviețuire sau risc pentru tromboză stent sau reinfarct între BMS sau DES în SCA fără supradenivelare ST. [167-171] Prin urmare, selecția dintre aceste dispozitive ar trebui să se bazeze pe o evaluare individuală a beneficiului față de riscul potențial și a costurilor. [172]

Principala problemă cu evaluarea beneficiului PCI în SCA fără supradenivelare ST este apariția frecventă rămasă a creșterii peri-procedurale a biomarkerilor, care adesea îndeplinesc criteriile pentru IM. În noile linii directoare pentru diagnosticul IM, aceste evenimente legate de procedură vor fi raportate la o subcategorie specială, separată de evenimentele spontane, care ar putea facilita o comparație mai adecvată a evenimentelor în studiile viitoare. [173] Rezultatele studiilor actuale arată în mod clar că procedurile invazive precoce reduc substanțial IM spontan ulterioar, dar cu prețul episoadelor precoce în spital, adesea silențioase clinic, de leziuni miocardice în asociere cu procedurile.

În ultimii ani, proporția de pacienți cu SCA fără supradenivelare de ST care au revascularizare precoce prin CABG a scăzut și este în prezent la aproximativ 10%. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că în studiile prospective randomizate

revascularizarea completă prin CABG a fost recomandată și utilizată la majoritatea pacienților cu boală a arterei coronariene principale cu trei vase sau stângă. [10-12,23] În plus, beneficiile de supraviețuire atât în aceste studii, cât și în studiile anterioare de revascularizare coronariană, au fost observate în principal la pacienții cu indicații de boală multivasală. [174] Prin urmare, până când rezultatele studiilor prospective care compară direct PCI cu DES versus CABG în populația cu trei vase și principala boală stângă devin disponibile, CABG ar trebui menținută ca alternativă preferată pentru acești pacienți. În situația urgentă. Cu toate acestea, riscul crescut de sângerare cu CABG, în prezența tratamentului antiplachetar dublu ireversibil, duce adesea la preferința PCI pentru a evita întârzierea revascularizării . Deși regimul antiplachetar dublu este doar o contraindicație relativă pentru CABG precoce, în prezent se recomandă întreruperea inhibării trombocitelor timp de 5 până la 7 zile, cu riscul inerent de evenimente noi, înainte de operație. [154] De asemenea, alți factori de risc pentru complicații la CABG vor influența indicația (de exemplu, vârsta, sexul, diabetul zaharat, disfuncția renală, starea psihică și generală). Prin urmare, la pacienții cu boală cu trei vase sau boală principală stângă există mai multe opțiuni care ar putea fi luate în considerare (adică CABG, PCI cu DES a majorității leziunilor sau o procedură în etape cu PCI a leziunii vinovate și reevaluarea ulterioară a necesității de revascularizare a altor leziuni). Decizia finală cu privire la cea mai potrivită metodă de revascularizare la pacientul individual va rămâne la hotărârea medicului curant în raport cu circumstanțele – și luând în considerare, de asemenea, preferințele pacientului. La pacienții cu una până la două leziuni, PCI va fi - alternativa preferată în marea majoritate a cazurilor cu SCA fără supradenivelare de ST.

REFERINȚE

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru gestionarea - pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2002 Ghidurile de management al pacienților cu ST-E) Infarctul miocardic): Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Circulația 2007;116:e148-e304.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D și colab.: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Eur Heart J 2007;28: 1598-1660.
3. Theroux P, Waters D, Lam J, et al: Reactivarea anginei instabile după întreruperea heparinei. N Engl J Med 1992;327:141-145.
4. Wallentin L: Heparină cu greutate moleculară mică în timpul instabilității în boala coronariană, Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană (FRISC). Lancet 1996;347:561-568.
5. Grupul de studiu TRIM: Un inhibitor selectiv al trombinei cu greutate moleculară mică, inogatran, față de heparină, în boala coronariană instabilă la 1209 pacienți. Un studiu dublu-orb, randomizat, de determinare a dozei. Eur Heart J 1997;18:1416-1425.
6. Lindahl B, Venge P, Wallentin L: Troponina T identifică pacienții cu boală coronariană instabilă care beneficiază de protecție antitrombotică pe termen lung. Fragmin în grupul de studiu al bolii coronariene instabile (FRISC). J Am Coll Cardiol 1997; 29:43-48.
7. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F și colab.: Rezultatele de 5 ani în studiul randomizat FRISC-II ale unei strategii invazive versus o strategie non-invazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: un studiu de urmărire. Lancet 2006;368:998-1004.
8. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F și colab: O perspectivă pe termen lung asupra efectelor protectoare ale unei strategii invazive timpurii în boala coronariană instabilă: Urmărirea pe doi ani a studiului invaziv FRISC-II. J Am Coll Cardiol 2002;40:1902-1914.
9. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al: Rezultatul la 1 an după o strategie invazivă în comparație cu o strategie non-invazivă în boala coronariană instabilă: studiul randomizat invaziv FRISC II. Anchetatorii FRISC II. Revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană. Lancet 2000;356:9-16.
10. Nu sunt enumerați autori: Tratamentul invaziv în comparație cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. FRagmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în investigatorii bolilor coronariene. Lancet 1999;354:708-715.
11. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, și colab.: Comparație a strategiilor invazive și conservatoare timpurii la pacienții cu sindroame coronariene instabile tratați cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-1887.
12. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al: tratament intervențional versus conservator pentru pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST: studiu randomizat al British Heart Foundation RITA 3. Studiu de intervenție randomizat pentru angina pectorală instabilă. Lancet 2002;360:743-751.
13. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC și colab.: Rezultatul pe 5 ani al unei strategii intervenționale în sindromul coronarian acut fără denivelare ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Lancet 2005;366:914-920.
14. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B și colab: scor FRISC pentru selecția pacienților pentru o strategie de tratament invaziv timpuriu în boala coronariană instabilă. Heart 2005;91:1047-1052.
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000;284:835-842.
16. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al: Predicția riscului de deces și infarct miocardic în cele șase luni după prezentarea cu sindrom coronarian acut: studiu observațional multinațional prospectiv (GRACE). BMJ 2006;333:1091. epub 2006 10 octombrie.
17. Janzon M, Levin LA, Swahn E: Cost-eficacitatea unei strategii invazive în boala coronariană instabilă; rezultate din studiul invaziv FRISC II. Revascularizația rapidă în timpul instabilității în boala coronariană. Eur Heart J 2002;23:31-40.
18. Janzon M, Levin LA, Swahn E. Cost-eficacitatea unei strategii invazive în boala coronariană instabilă; rezultate din studiul invaziv FRISC II. Revascularizarea estică în timpul instabilității în boala coronariană. Eur Heart J 2002;23:31-40.
19. Mahoney EM, Jurkovitz CT, Chu H și colab.: Costul și rentabilitatea unei strategii precoce invazive vs conservatoare pentru tratamentul anginei instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST. JAMA 2002;288:1851-1858.
20. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al: Al doilea Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285-2293.
21. Tricoci P, Lokhnygina Y, Berdan LG, și colab.: Timpul până la angiografia coronariană și rezultatul vine în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST cu risc ridicat : rezultate din studiul SYNERGY. Tiraj 2007;116:2669-2677.
22. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, et al: Tendințe recente în îngrijirea pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Perspective din inițiativa CRUSADE . Arch Intern Med 2006;166:2027-2034.
23. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH și colab.: Managementul invaziv timpuriu versus - managementul selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2005;353:1095-1104.
24. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG și colab: Rezultat pe termen lung după o strategie de tratament invaziv invaziv versus selectiv selectiv la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a ST și troponina T cardiacă crescută (procesul ICTUS): Un studiu de urmărire. Lancet 2007;369:827-835.
25. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA și colab: Strategii invazive de rutină vs selective la pacienții cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate. JAMA 2005;293:2908-2917.
26. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA: Strategii precoce invazive versus conservatoare pentru angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare a ST în era stent. Cochrane Database Syst Rev, 2006. 3:CD004815.
27. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane. J Am Coll Cardiol 2006;48:1319-1325.
28. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH și colab: Rezultatele unui an ale studiului clinic IIIB Trombolysis in Myocardial Infarct (TIMI). O comparație randomizată a activatorului plasminogenului de tip țesut versus placebo și strategiile invazive timpurii versus conservatoare timpurii în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. J Am Coll Cardiol 1995;26:1643-1650.
29. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al: Rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut fără undă Q repartizați aleatoriu unui invaziv în comparație cu o strategie de management conservatoare. Anchetatorii studiului privind Strategiile de infarct non-Q-Wave din cadrul Afacerilor Veteranilor în spital (VANQWISH) (a se vedea comentariile). N Engl J Med 1998;338:1785-1792.
30. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al: Un studiu prospectiv randomizat de angiografie de triaj în sindroamele coronariene acute neeligibile pentru terapia trombolitică. Rezultatele studiului medicament versus angiografie în excluderea trombolitică (MATE). J Am Coll Cardiol 1998;32:596-605.
31. Spacek R, Widimsky P, Straka Z și colab.: Valoarea angiografiei/angioplastiei în prima zi în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST în evoluție: un studiu randomizat multicentric deschis. Studiul VINO. Eur Heart J 2002;23:230-238.
32. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G și colab.: Evaluarea pretratamentului antitrombotic prelungit (strategia „cooling-off") înainte de intervenție la pacienții cu sindroame coronariene instabile: un studiu controlat randomizat. JAMA 2003;290: 1593-1599.
33. Mahoney EM, Jurkovitz C, Spertus J, și colab.: Modificări în scorurile chestionarului de angina pectorală Seattle în urma tratamentului pentru sindroamele coronariene acute: o evaluare de urmărire din studiul TACTICS-TIMI18. Eur Heart J, 2001;22:718, rezumat.
34. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G și colab: Efectele unei strategii invazive timpurii asupra ischemiei și toleranței la efort în rândul pacienților cu boală coronariană instabilă. Am J Med 2003;115:606-612.
35. Janzon M, Levin LA, Swahn E. Tratamentul invaziv în boala coronariană instabilă promovează calitatea vieții legate de sănătate: rezultate din studiul FRISC II. Am Heart J 2004;148:114-121.
36. Janzon M, Levin LA, Swahn E: Tratamentul invaziv în boala coronariană instabilă promovează calitatea vieții legate de sănătate: Rezultatele studiului FRISC II. Am Heart J 2004;148:114-121.
37. Kim J, Henderson RA, Pocock SJ și colab.: Calitatea vieții legate de sănătate după strategie intervențională sau conservatoare la pacienții cu angină instabilă sau infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: Rezultatele de un an ale celui de-al treilea studiu randomizat de intervenție a anginei instabile (RITA-3). J Am Coll Cardiol 2005;45:221-228.
38. Mahoney EM, Jurkovitz CT, Chu H, et al: TACTICS-TIMI 18 Investigators. Tratați angina pectorală cu Aggrastat și determinați costul terapiei cu un invaziv sau





Strategie conservatoare-tromboliza in infarctul miocardic. Costul și rentabilitatea unei strategii precoce invazive vs conservatoare pentru tratamentul anginei instabile și al infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST. JAMA 2002;288: 1851-1858.

39. James SK, Lindback J, Tilly J și colab.: Troponina-T și peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B prezic beneficiul mortalității din revascularizarea coronariană în sindroamele coronariene acute: un substudiu GUSTO-IV. J Am Coll Cardiol 2006;48:1146-1154.
40. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES și colab: Asocierea revascularizării cu mortalitate scăzută în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST, un raport de la GUSTO IV-ACS. Eur Heart J 2004;25:1494-1501.
41. Stenestrand U, Wallentin L. Revascularizare precoce și supraviețuire la 1 an la supraviețuitorii de 14 zile ai infarctului miocardic acut: un studiu de cohortă prospectiv. Lancet 2002;359:1805-1811.
42. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictori de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Anchetatorii PURSUIT. Tiraj 2000;101:2557-2567.
43. Muller C, Neumann FJ, Ferenc M, et al: Impactul diabetului zaharat asupra rezultatului pe termen lung după angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST tratat cu o strategie invazivă foarte timpurie. Diabetologia 2004;47:1188-1195.
44. Braunwald E: Angina instabilă. O clasificare. Tiraj 1989;80: 410-414.
45. Hamm CW, Braunwald E: O clasificare a anginei instabile revizuită. Circulation 2000;102:118-122.
46. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G și colab.: Depresia ST în ECG la intrare indică leziuni coronariene severe și beneficii mari ale unei strategii de tratament invaziv timpuriu în boala coronariană instabilă; substudiul FRISC II ECG. Revascularizarea rapidă în timpul instabilității în boala coronariană. Eur Heart J 2002;23:41-49.
47. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G și colab.: Implicațiile prognostice și terapeutice ale nivelurilor crescute de troponina T și depresia ST în boala coronariană instabilă: substudiul electrocardiogramei invazive cu troponina T FRISC II. Am Heart J 2002;143:760-767.
48. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, et al: Analiza cantitativă a electrocardiogramei de admitere identifică pacienții cu boală coronariană instabilă care beneficiază cel mai mult de tratamentul invaziv timpuriu. J Am Coll Cardiol 2003;41:905-915.
49. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, Grande P: Electrocardiograma standard de admitere pentru stratificarea timpurie a riscului la pacienții cu boală coronariană instabilă care nu sunt eligibile pentru terapia de revascularizare acută: Un substudiu TRIM. Inhibarea trombinei în infarctul miocardic. Am Heart J 1999;137:24-33.
50. Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, et al: Contribuții relative ale unei electrocardiograme cu 12 derivații cu o singură admitere și monitorizare electrocardiografică continuă timpurie de 24 de ore pentru stratificarea timpurie a riscului la pacienții cu boală coronariană instabilă. Am J Cardiol 1999;83:667-674.
51. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al: Stratificarea riscului pe termen scurt și lung în sindroamele coronariene acute: valoarea adăugată a depresiei cantitative a segmentului ST și a biomarkerilor multipli. J Am Coll Cardiol 2006;48:939-947.
52. Abrahamsson P, Andersen K, Grip L și colab: Evaluarea timpurie a riscului pe termen lung cu monitorizare continuă a segmentului ST în rândul pacienților cu sindroame coronariene instabile . Rezultatele unei urmăriri de 1 an în studiul TRIM. J Electrocardiol 2001;34:103-108.
53. Jernberg T, Abrahamsson P, Lindahl B și colab.: Monitorizarea ST continuă cu mai multe derivații identifică pacienții cu boală coronariană instabilă care beneficiază de un tratament antitrombotic extins. Eur Heart J 2002;23:1093-1101.
54. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L: Combinația dintre un ECG continuu cu 12 derivații și troponina T; Un instrument valoros pentru stratificarea riscului în primele 6 ore la pacienții cu dureri toracice și ECG nediagnostic. Eur Heart J 2000;21: 1464-1472.
55. Dellborg M, Andersen K: Factori cheie în identificarea pacientului cu risc ridicat cu boală coronariană instabilă - constatări clinice, electrocardiogramă în repaus cu 12 derivații și monitorizare electrocardiografică continuă. Am J Cardiol 1997;80:35E-39E.
56. Kaul P, Fu Y, Chang WC și colab: Valoarea prognostică a depresiei segmentului ST în sindroamele coronariene acute: Perspective de la PARAGON-A aplicate la GUSTO-IIb. Investigatorii PARAGON-A și GUSTO IIb. Antagonismul trombocitar IIb/IIIa pentru reducerea rețelei de organizare globală acută. J Am Coll Cardiol 2001;38:64-71.
57. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, et al: Stratificarea riscului foarte precoce prin electrocar - diogramă în repaus la bărbații cu suspectare de boală coronariană instabilă. Grupul de studiu RISC. J Intern Med 1993;234:293-301.
58. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T și colab: Analize în serie ale peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST : A Fragmin și revascularizare rapidă în timpul substudiului In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II. J Am Coll Cardiol 2005;45:533-541.
59. Jernberg T, James S, Lindahl B, et al: NT-proBNP în boala coronariană instabilă - experiențe din studiile FAST, GUSTO IV și FRISC II. Eur J Heart Fail 2004;6:319-325.
60. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A și colab.: Peptida natriuretică N-terminală pro-creier în legătură cu inflamația, necroza miocardică și efectul unei strategii invazive în boala coronariană instabilă. J Am Coll Cardiol 2003;42:1909-1916.
61. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, și colab.: Peptida natriuretică N-terminală pro-creier și alți markeri de risc pentru predicția separată a mortalității și a infarctului miocardic ulterior la pacienții cu boală coronariană instabilă: Substudiu privind utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor ocluse (GUSTO)-IV. Tiraj 2003; 108:275-281.
62. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, et al: Valoarea prognostică a testării seriale a peptidei natriuretice de tip B în timpul urmăririi pacienților cu boală coronariană instabilă. JAMA 2005;294:2866-2871.
63. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2001;345: 1014-1021.
64. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V și colab.: Niveluri de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B pentru stratificarea dinamică a riscului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2004;110:3206-3212.
65. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al: Clearance-ul creatininei și rezultate adverse spitalicești la pacienții cu sindroame coronariene acute: Constatări din registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Heart 2003;89:1003-1008.
66. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B și colab: Nivelurile de troponine T la pacienții cu sindroame coronare acute, cu sau fără disfuncție renală. N Engl J Med 2002;346: 2047-2052.
67. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K și colab.: Implicațiile prognostice ale anomaliilor funcției renale la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2002;106: 974-980.
68. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al: Influența funcției renale asupra eficacității și siguranței fondaparinuxului în raport cu enoxaparina în sindroamele coronare acute fără supradenivelare de segment ST. Ann Intern Med 2007;147:304-310.
69. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ și colab.: Insuficiență renală și mortalitate din sindroame coronariene acute. Am Heart J 2004;147:623-629.
70. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Boala cronică de rinichi și riscurile de deces, evenimente cardiovasculare și spitalizare. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.
71. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ: Funcția renală și mortalitatea pe termen lung după angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST tratate foarte devreme și predominant cu intervenție coronariană percutanată. Heart 2004;90:902-907.
72. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al: Cystatin C: un nou predictor al rezultatului în sindromul coronarian acut suspectat sau confirmat fără supradenivelare a ST. Tiraj 2004;110:2342-2348.
73. Hamm C, Ravkilde J, Gerhardt W, și colab: Valoarea prognostică a troponinei T serice în angina instabilă. N Engl J Med 1992;327:146-150.
74. Wu A, Abbas SA, Green S și colab: Valoarea prognostică a troponinei T cardiace în angina pectorală instabilă. Am J Cardiol 1995;76:970-972.
75. Lindahl B, Venge P, Wallentin L: Relația dintre troponina T și riscul de evenimente cardiace ulterioare în boala coronariană instabilă. Grupul de studiu FRISC. Circulation 1996;93:1651-1657.
76. Stubbs P, Collinson P, Moseley D și colab.: Studiu prospectiv al rolului troponinului T cardiac la pacienții internați cu angină instabilă. BMJ 1996;313:262-264.
77. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al: Valoarea măsurilor seriale de troponina T pentru stratificarea riscului precoce și târzie la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii GUSTO-IIa. Tiraj 1998;98:1853-1859.
78. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, și colab: Markeri ai leziunii și inflamației miocardice în relație cu mortalitatea pe termen lung în boala coronariană instabilă. Grupul de studiu FRSC. Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană. N Engl J Med 2000;343:1139-1147.
79. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, et al: Eficacitatea clinică a trei teste pentru troponina I cardiacă pentru stratificarea riscului în sindroamele coronariene acute: Substudiu 11B Trombolysis In Myocardial Infarct (TIMI). Clin Chem 2000;46:453-460.
80. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K și colab.: Valoarea prognostică a troponinei la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: O meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2001;38:478-785.
81. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B și colab: Mecanisme din spatele valorii prognostice a troponinei T în boala coronariană instabilă: un substudiu FRISC II. J Am Coll Cardiol 2001;38:979-986.
82. James S, Armstrong P, Califf R și colab: Nivelurile troponinei T și riscul de rezultate la 30 de zile la pacienții cu sindrom coronarian acut: verificare prospectivă în studiul GUSTO-IV. Am J Med 2003;115:178-184.
83. James SK, Armstrong P, Barnathan E și colab.: Troponina și proteina C-reactivă au relații diferite cu mortalitatea ulterioară și infarctul miocardic după sindromul coronarian acut: Un substudiu GUSTO-IV. J Am Coll Cardiol 2003;41: 916-924.
84. Venge P, Johnston N, Lagerqvist B și colab.: Performanța clinică și analitică a testului de legătură troponinei cardiace I în boala coronariană instabilă și impactul vârstei asupra definiției limitelor de referință. Un substudiu FRISC-II. Clin Chem 2003; 49(Pt 1):880-886.
85. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP și colab.: Valoarea prognostică a măsurătorilor cantitative de troponină T în angina instabilă/infarctul miocardic acut fără supradenivelare a segmentului ST tratat precoce și predominant cu intervenție coronariană percutanată. Am J Med 2004;117:897-902.
86. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: Valoarea prognostică a proteinei C-reactive și a amiloidului seric o proteină în angina instabilă severă. N Engl J Med 1994;331: 417-424.
87. Crea F, Biasucci LM, Buffon A, et al: Role of inflammation in the pathogenesis of instable coronary artery disease. Am J Cardiol 1997;80:10E-16E.
88. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD și colab: Producția de proteină C reactivă și riscul de evenimente coronariene în angina pectorală stabilă și instabilă. Grupul de studiu European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris. Lancet 1997;349: 462-466.
89. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L: Influența prognostică a nivelurilor crescute de fibrinogen și proteine C reactive în boala coronariană instabilă. Grupul de studiu FRSC. Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană. Tiraj 1997;96: 4204-4210.
90. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: proteina C-reactivă este un predictor puternic al mortalității independent de și în combinație cu troponina T în sindroamele coronariene acute: un substudiu TIMI 11A. Tromboliza în infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-1465.
91. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML: Valoarea predictivă a proteinei C-reactive și a troponinei T la pacienții cu angină instabilă: o analiză comparativă. CAPTURE Anchetatorii. Terapia himerică antiplachetară c7E3 în angina instabilă REfractară la un studiu de tratament standard. J Am Coll Cardiol 2000;35:1535-1542.

92. Swahn E, von Schenck H, Wallentin L: Fibrinogenul plasmatic în boala coronariană instabilă. Scand J Clin Lab Invest 1989;49:49-54.
93. James SK, Oldgren J, Lindback J, și colab: O reacție inflamatorie acută indusă de leziuni miocardice este suprapusă unei inflamații cronice în boala coronariană instabilă. Am Heart J 2005;149:619-626.
94. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al: Niveluri crescute de interleukin-6 în angina instabilă (vezi comentarii). Circulation 1996;94:874-877.
95. Ikeda U, Ito T, Shimada K: Interleukina-6 și sindromul coronarian acut. Clin Cardiol 2001;24:701-704.
96. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A: Relația dintre interleukina 6 și mortalitate la pacienții cu boală coronariană instabilă: Efectele unei strategii precoce invazive sau neinvazive. JAMA 2001;286:2107-2113.
97. Malarstig A, Wallentin L, Siegbahn A: Variația genetică a genei interleukinei-6 în relație cu riscul și rezultatele în sindromul coronarian acut. Thromb Res 2007;119: 467-473.
98. Malarstig A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A: Nivelurile de CD40L solubile sunt reglate de polimorfismul -3459 A > G și prezic infarctul miocardic și eficacitatea tratamentului antitrombotic în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST. Arterio- scler Thromb Vasc Biol 2006;26:1667.
99. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW și colab.: Ligand CD40 solubil în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2003;348:1104-1111.
100. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al: Soluble CD40L: Risk prediction after acute coro nary syndromes. Tiraj 2003;108:1049-1052.
101. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al: factor de diferențiere de creștere 15 pentru stratificarea riscului și selecția unei strategii de tratament invazive în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST. Tiraj 2007;116:1540-1548.
102. Wollert KC, Kempf T, Peter T și colab: Valoarea prognostică a factorului de diferențiere de creștere-15 la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare. Tiraj 2007;115:962-971.
103. Cannon CP: Pacienți vârstnici cu sindroame coronariene acute: risc mai mare și beneficii mai mari de pe urma terapiilor antitrombotice și intervenționale. Am J Geriatr Cardiol 2000;9:265-270.
104. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS și colab.: Efectul tratamentului invaziv precoce asupra rezultatului la pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST . Ann Intern Med 2004;141:186-195.
105. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, și colab.: Caracteristici, management și rezultate ale a 5557 de pacienți cu vârsta > sau = 90 de ani cu sindroame coronariene acute: rezultate din inițiativa CRUSADE. J Am Coll Cardiol 2007;49:1790-1797.
106. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al: CRUSADE Investigators. Evoluția îngrijirii cardio-vasculare pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: Rezultate de la CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 2005;46:1479-1487.
107. Avezum A, Makdisse M, Spencer F și colab: Impactul vârstei asupra managementului și rezultatului sindromului coronarian acut: Observații din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Am Heart J 2005;149:67-73.
108. Alexander KP, Roe MT, Chen AY și colab.: Evoluție în îngrijirea cardiovasculară pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Rezultatele din cadrul CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 2005;46: 1479-1487.
109. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F și colab: Implicații ale diabetului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Registrul global al evenimentelor coronariene acute. Arch Intern Med 2004;164:1457-1463.
110. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al: Diabet zaharat: factorul de risc major în boala coronariană instabilă chiar și după luarea în considerare a amplorii bolii coronariene și a beneficiilor revascularizării. J Am Coll Cardiol 2004;43:585-591.
111. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB și colab.: Influența diabetului zaharat asupra rezultatelor clinice pe tot spectrul sindroamelor coronariene acute. Constatările studiului GUSTO-IIb. GUSTO IIb Anchetatori. Eur Heart J 2000;21:1750-1758.
112. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele registrului OASIS (Organizația de evaluare a strategiilor pentru sindroame ischemice). Circulație 2000;102:1014-1019.
113. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L și colab.: Subutilizarea tratamentului bazat pe dovezi explică parțial prognosticul nefavorabil la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut. Eur Heart J 2003;24:838-844.
114. Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, Wallentin L: Tratamentul invaziv timpuriu aduce beneficii pacienților cu disfuncție renală în boala coronariană instabilă. Am Heart J 2006;152:1052-1058.
115. Jacobsen MD, Wagner GS, Holmvang L și colab.: Analiza cantitativă a undei T prezice un prognostic de 1 an și beneficiază de un tratament invaziv timpuriu în populația de studiu FRISC II . Eur Heart J 2005;26:112-118.
116. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA și colab.: Abordare multimarker a stratificării riscului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: evaluarea simultană a troponinei I, proteinei C reactive și peptidei natriuretice de tip B. Tiraj 2002;105: 1760-1763.
117. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare la efort din 1997). Tiraj 2002;106:1883-1892.
118. Larsson H, Areskog M, Areskog NH și colab.: Importanța diagnostică și prognostică a înregistrării ST ambulatorie în comparație cu un test de efort înainte de descărcare după un episod de angină instabilă sau infarct miocardic fără undă Q. Eur Heart J 1995;16: 888-893.
119. Karlsson JE, Bjorkholm A, Nylander E, et al: Valoarea suplimentară a taliu-201 SPECT la un test de efort convențional pentru identificarea leziunilor coronariene severe după un episod de boală coronariană instabilă. Int J Card Imaging 1995;11:127-137.
120. Karlsson JE, Bjorkholm A, Nylander E și colab.: Modificările ST ale ECG în repaus sau în timpul efortului indică un risc ridicat de leziuni coronariene severe după un episod de boală coronariană instabilă. Int J Cardiol 1993;42:47-55.
121. Nyman I., Larsson H, Areskog M, și colab.: Valoarea predictivă a ischemiei silențioase la un test de efort înainte de externare după un episod de boală coronariană instabilă. Grupul de studiu RISC. Am Heart J 1992;123:324-331.
122. Wilcox I, Freedman SB, Allman KC și colab.: Semnificația prognostică a unui test de efort înainte de descărcare în stratificarea riscului după angina pectorală instabilă. J Am Coll Cardiol 1991;18:677-683.
123. Stewart RE, Kander N, Juni JE, et al: Exercițiu submaximal cu taliu-201 SPECT pentru evaluarea terapiei intervenționale la pacienții cu infarct miocardic acut. Am Heart J 1991;121(Pt 1):1033-1041.
124. Swahn E, Areskog M, Wallentin L: Importanța prognostică a testării precoce a efortului la bărbații cu suspiciune de boală coronariană instabilă. Eur Heart J 1987;8:861-869.
125. Safstrom K, Lindahl B, Swahn E: Stratificarea riscului în boala coronariană instabilă - test de efort și troponina T dintr-o perspectivă de gen. FRSC-grup de studiu. Fragmin în timpul instabilității în boala coronariană. J Am Coll Cardiol 2000;35: 1791-1800.
126. Pepine CJ: O abordare ghidată de ischemie pentru stratificarea riscului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Am J Cardiol 2000;86:27M-35M.
127. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, și colab: Stratificarea riscului în boala coronariană instabilă. Valoarea aditivă a determinărilor troponinei T și a testelor de efort înainte de descărcare. Grupul de studiu FRISK. Eur Heart J 1997;18:762-770.
128. Waxman S: Caracterizarea leziunii instabile prin angiografie, angioscopie și ecografie intravasculară. Cardiol Clin 1999;17:295-305, viii.
129. Jurlander B, Farhi ER, Banas JJ Jr, et al: Constatări angiografice coronariene și troponina T la pacienții cu angină pectorală instabilă. Am J Cardiol 2000;85:810-814.
130. Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML: Constatări angiografice la pacienții cu angină instabilă refractară în funcție de statusul troponinei T. Tiraj 1999;100:1509-1514.
131. Navarro Estrada JL, Rubinstein F, Bahit MC și colab.: Peptida natriuretică NT-probrain prezice complexitatea și severitatea leziunilor coronariene la pacienții cu sindroame coronariene acute fără elevație ST. Am Heart J 2006;151:1093.e1-7.
132. Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Corelation between the TIMI risk score and high-risc angigraphic findings in non-ST-deviation acute coronary syndromes: Observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Manage ment in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. Am Heart J 2005;149:846-850.
133. Karlsson JE, Bjorkholm A, Blomstrand P, și colab.: Înregistrarea ST ambulatorie nu are o valoare suplimentară față de testul de efort pentru identificarea leziunilor coronariene severe după un episod de boală coronariană instabilă la bărbați. Int J Card Imaging 1993;9: 281-289.
134. Lagerqvist B, Safstrom K, Stâhle E, et al: Este tratamentul invaziv precoce al bolii coronare instabile la fel de eficient atât pentru femei, cât și pentru bărbați? Investigatorii Grupului de Studiu FRISC II. J Am Coll Cardiol 2001;38:41-48.
135. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al: Bărbații beneficiază mai mult decât femeile de o strategie intervențională la pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare ? Impactul genului în procesul RITA 3. Eur Heart J 2004;25: 1641-1650.
136. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA și colab.: Beneficiul unei strategii precoce de management invaziv la femeile cu sindroame coronariene acute. JAMA 2002;288:3124-3129.
137. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, et al: Femeile au un rezultat îmbunătățit pe termen lung după sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST tratate foarte devreme și predominant cu intervenție coronariană percutanată: un studiu prospectiv pe 1450 de pacienți consecutivi. J Am Coll Cardiol 2002;40:245-250.
138. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, și colab.: Strategii de tratament invazive și conservatoare timpurii la femei și bărbați cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST : o meta-analiză. JAMA 2008;300:71-80.
139. Hostetter TH: Boala cronică de rinichi prezice boli cardiovasculare. N Engl J Med 2004;351:1344-1346.
140. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC și colab.: Boala renală ca factor de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare: o declarație de la American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Tiraj 2003;108: 2154-2169.
141. Reddan DN, Szczech L, Bhapkar MV și colab: Funcția renală, utilizarea concomitentă a medicamentelor și rezultatele după sindroamele coronariene acute. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2105-2112.
142. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H: Nefropatie de contrast: revizuire axată pe prevenire. J Am Coll Cardiol 2004;44:1763-1771.
143. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM și colab.: Efectele insuficienței renale asupra managementului invaziv precoce la pacienții cu sindroame coronariene acute (procesul TACTICS-TIMI 18). Am J Cardiol 2002;90:1246-1249.
144. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B și colab.: Angiografia precoce la pacienții cu boală renală cronică: o revizuire sistematică colaborativă. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1032-1043.
145. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ și colab.: Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel : studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295:1531-1538.
146. Mukherjee D, Topol EJ, Bertrand ME, et al: Mortalitatea la 1 an pentru comparația directă a tirofibanului și abciximabului în timpul revascularizării coronariene percutanate: Tirofibanul și ReoPro dau rezultate similare de eficacitate la un an de urmărire a studiului. Eur Heart J 2005;26:2524-2528.
147. Investigatorii studiului PRISM-PLUS: Inhibarea receptorului glicoproteină trombocitară IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Inhibarea receptorilor plachetari în gestionarea sindromului ischemic la pacienți limitată de semne și simptome instabile. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.



148. PURSUIT Investigatori: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii procesului PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin. N Engl J Med 1998;339:436-443.
149. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al: ABOARD Investigators. Intervenție imediată versus întârziată pentru sindroamele coronariene acute: un studiu clinic randomizat. JAMA 2009;302:947-954.
150. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al: TIMACS Investigators. Intervenția invazivă timpurie versus întârziată în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2009;360: 2165-2175.
151. McCullough PA, Gibson CM, Dibattiste PM, et al: Timing of angiography and revascularization in acute coronary syndromes: O analysis of the TACTICS-TIMI-18 trial. J Interv Cardiol 2004;17:81-86.
152. Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, et al: Pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a ST care suferă de intervenție coronariană percutanată beneficiază cel mai mult de intervenția precoce cu protecție de către un blocant al receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa. Eur Heart J 2002;23:239-246.
153. Solodky A, Behar S, Boyko V, și colab.: Rezultatul intervenției chirurgicale de bypass coronarian printre pacienții spitalizați cu sindrom coronarian acut: Sondajul Euro Heart al experienței sindromului coronarian acut. Cardiologie 2005;103: 44-47.
154. Fox KA, Mehta SR, Peters R, și colab.: Beneficiile și riscurile combinației de clopidogrel și aspirină la pacienții supuși revascularizării chirurgicale pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: Studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele ischemice recurente (CURE). Tiraj 2004;110:1202-1208.
155. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
156. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, și colab.: Revascu larizarea doar pentru culpa sau multivase la pacienții cu sindroame coronariene acute: Raportul Registrului National Cardiovascular Database al Colegiului American de Cardiologie. Am Heart J 2008;155: 140-146.
157. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 update guideline for percutaneous coronary intervention: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Coronary Guidelines for Percutaneous Coronary). Tiraj 2006;113:e166-e286.
158. Silber S, Albertsson P, Aviles FF și colab.: Ghid pentru intervenții coronariene percutanate . Grupul de lucru pentru intervenții coronariene percutanate al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2005;26:804-847.
159. Stone GW, White HD, Ohman EM și colab: Bivalirudin la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate: o analiză de subgrup din studiul Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage (ACUITY). Lancet 2007;369:907-919.
160. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al: Eficacitatea și siguranța fondaparinuxului versus enoxaparină la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate: Rezultatele studiului OASIS-5. J Am Coll Cardiol 2007;50:1742-1751.
161. Brasselet C, Tassan S, Nazeyrollas P, și colab: Comparație randomizată a abordului femural versus radial pentru intervenția coronariană percutanată folosind abciximab în infarctul miocardic acut: Rezultatele studiului FARMI. Heart 2007;93:1556-1561.
162. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF și colab: Utilizarea clopidogrelului și rezultatele clinice pe termen lung după implantarea de stent cu eliberare de medicamente. JAMA 2007;297:159-168.
163. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, și colab: Studiu dublu-orb al siguranței clopidogrelului cu și fără doză de încărcare în combinație cu aspirină, comparativ cu ticlopidină în combinație cu aspirină după stentarea coronariană: Studiul cooperativ internațional cu clopidogrel cu aspirină stent (CLASSICS). Tiraj 2000;102: 624-629.
164. Mehta SR, Yusuf S: Terapia antiplachetă orală pe termen scurt și lung în sindroamele coronariene acute și intervenția coronariană percutanată. J Am Coll Cardiol 2003;41(4 Suppl S):79S-88S.
165. Mehta S, Yusuf S, Peters RJ și colab.: Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni Studiul de evenimente recurente (CURE) Investigatorii. Efectele pretratamentului cu clopidogrel și aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate : studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358:527-533.
166. Schomig A, Schmitt C, Dibra A și colab.: Rezultatele unui an cu abciximab față de placebo în timpul intervenției coronariene percutanate după pre-tratamentul cu clopidogrel. Eur Heart J 2005;26:1379-1384.
167. Stettler C, Wandel S, Allemann S, și colab.: Rezultate asociate cu stenturile cu eluție de droguri și cu metal goale: o meta-analiză de rețea de colaborare. Lancet 2007;370: 937-948.
168. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al: O analiză comună a datelor care compară stenturile cu eluție de sirolimus cu stenturile metalice goale. N Engl J Med 2007;356:989-997.
169. Pasceri V, Patti G, Speciale G și colab.: Meta-analiză a studiilor clinice privind utilizarea stenturilor cu eluare de medicamente pentru tratamentul infarctului miocardic acut. Am Heart J 2007;153: 749-754.
170. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM și colab: Tromboza stentului în studiile clinice randomizate de stenturi cu eluție de medicamente. N Engl J Med 2007;356:1020-1029.
171. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C și colab.: Meta-analiză a studiilor randomizate privind stenturile cu eluare de medicamente vs. stenturile metalice goale la pacienții cu infarct miocardic acut. Eur Heart J 2007;28:2706-2713.
172. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Kaiser C: Echilibrul riscurilor și beneficiilor eluării medicamentelor față de stenturile metalice goale. J Am Coll Cardiol 2008;51:972; răspunsul autorului 972-973.
173. Thygesen K, Alpert JS, White HD și colab: Definiția universală a infarctului miocardic. Tiraj 2007;116:2634-2653.
174. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al: Efectul chirurgiei de bypass a arterei coronare asupra supraviețuirii: Prezentare generală a rezultatelor pe 10 ani din studiile randomizate realizate de Colaborarea cercetătorilor de chirurgie de bypass coronarian. Lancet 1994;344:563-570.

CAPITOLUL **28**

Percutaneous Coronary Intervention and Concomitant Antithrombotic Therapy

Jon-David R. Schwalm and Shamir R. Mehta

Cardiologia intervențională a evoluat semnificativ de când a fost efectuată prima angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA) în 1977. [1] Progresele în tehnologia stenturilor, sistemele de livrare și terapia medicală peri-procedurală au îmbunătățit semnificativ rezultatele clinice, au lărgit populația țintă și au redus complicațiile semnificative, inclusiv închiderea bruscă a vaselor, tromboza stentului și restenoza.

Intervenția coronariană percutanată (ICP) poate juca un rol important în gestionarea anginei stabile, anginei instabile (UA), infarctului miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) și a infarctului miocardic cu denivelare a segmentului ST (STEMI), cu peste 664.000 de proceduri efectuate în Statele Unite3 · În trecut, dezbaterea cu privire la o abordare inițială conservatoare versus invazivă pentru managementul UA/NSTEMI a înflorit. Cu toate acestea, meta-analizele recente ale studiilor randomizate și ghidurile ulterioare susțin o strategie invazivă de rutină la pacienții cu risc mai mare cu UA sau NSTEMI. [3-5]

Pacienții care prezintă UA/NSTEMI reprezintă o provocare specială pentru clinicieni, având în vedere varietatea largă de opțiuni antitrombotice disponibile, fiecare susținută de dovezi recente. Acest capitol va ajuta la ghidarea clinicienilor printr-o abordare bazată pe dovezi pentru utilizarea terapiei antitrombotice peri-PCI în contextul UA/NSTEMI. Specificul terapiilor individuale antiplachetare și anticoagulante sunt descrise în detaliu în Secțiunea 4.

TERAPIA ANTITROMBOTICE DE INTERVENȚIE CORONARĂ PREPERCUTANĂ

Terapia antiagregant plachetar

Aspirină

Aspirina este o recomandare de clasa 1 (Nivel de evidență A) pentru toți pacienții care se prezintă cu UA/NSTEMI, indiferent dacă sunt sau nu programați să efectueze PCI. [6] Terapia cu aspirină în cadrul UA/NSTEMI oferă o reducere cu 46% a rezultatului combinat al infarctului miocardic (IM) nonfatal, al accidentului vascular cerebral nefatal sau al decesului cardiovascular (CV). [7] În cadrul PCI, studiile inițiale cu aspirină în monoterapie sau în combinație cu dipiridamol s-au dovedit că reduc semnificativ nevoia de revascularizare și IM. [8, 9] Se recomandă o doză inițială de încărcare de 162 până la 325 mg de aspirină non-enterica pentru absorbție rapidă în momentul prezentării cu UA/NSTEMI. [6, 10] Cu toate acestea, în ciuda multiplelor studii care demonstrează beneficiul aspirinei în cazul UA/NSTEMI, doza de întreținere cea mai adecvată nu a fost încă determinată.

Într-un efort de a înțelege impactul dozării aspirinei, studiul Antitrombotic Trialists' Collaboration (ATC) a făcut comparații indirecte între studiile care evaluează diferite doze de aspirină versus placebo. [7] Ei au descoperit că beneficiul relativ al aspirinei nu a fost mai mare în studiile care au evaluat doze mai mari de aspirină comparativ cu placebo, comparativ cu studiile care au evaluat doze mai mici de aspirină (< 100 mg/zi) comparativ cu placebo. O doză mică este utilizată în mod obișnuit pe baza acestor rezultate, iar două analize observaționale care evaluează doza de aspirină în sindroamele coronariene acute (SCA) au sugerat că riscurile de sângerare cresc odată cu creșterea dozei de aspirină, fără a îmbunătăți - rezultatele eficacității. [11, 12]

Studiul CURRENT-OASIS 7 este o comparație randomizată mare a dozării aspirinei la 25.000 de pacienți cu SCA. [13] După ce au primit o doză de încărcare de cel puțin 300 mg în ziua 1, pacienții cu UA/NSTEMI sau STEMI vor fi randomizați să primească fie o doză mare de aspirină (> 300 mg) versus o doză mică de aspirină (< 100 mg) timp de 30 de zile. Nu a existat nicio diferență semnificativă între dozele mai mari față de doze mici de aspirina în rezultatul primar al morții cardiovasculare, (re)infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral la 30 de zile (4,2% vs. 4,4%; HR 0,97; 95% CI 0,86-1,09; *P* = 0,61). [13]

Tienopiridine

Tienopiridinele, inclusiv ticlopidina, clopidogrelul și prasugrelul, sunt o clasă separată de agenți antiplachetari, recomandate în tratamentul pacienților cu AU/NSTEMI, precum și la pacienții supuși ICP. Tienopiridinele sunt utilizate în asociere cu terapia cu aspirină.

O meta-analiză a studiilor timpurii cu aspirină și ticlopidină a demonstrat a

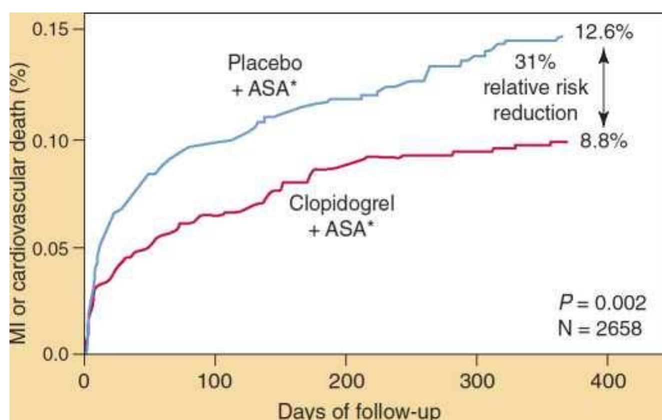


FIGURE 28-1 PCI-CURE: Composite of MI or cardiovascular death from randomization to end of follow-up in PCI patients with ACS. *(From Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al for the CURE Investigators: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527-533.)*

reducerea trombozei stentului și a complicațiilor hemoragice în comparație cu warfarina. [14-19] Cu toate acestea, efectele secundare hematologice, inclusiv neutropenia și agranulocitoza, sunt îngrijorătoare și limitează utilizarea ticlopidinei. [20] Ticlopidina a fost ulterior înlocuită cu profilul de efecte secundare mai favorabil al clopidogrelului. Ticlopidina rămâne o alternativă acceptabilă la pacienții peri-PCI cu alergie la clopidogrel.

În studiul CAPRI, monoterapia cu clopidogrel a fost cel puțin la fel de eficientă ca și aspirina pentru prevenirea secundară la pacienții cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral anterior sau boală arterială periferică. [21] La pacienții cu UA/NSTEMI, studiul CURE a demonstrat o reducere semnificativă cu 20% a rezultatului combinat de deces CV, IM sau accident vascular cerebral atunci când clopidogrelul a fost comparat cu placebo, pe lângă terapia de bază cu aspirină (Fig. 28-1). [6, 22] Beneficiile clopidogrelului au devenit evidente devreme, cu o reducere a ischemiei încă de la 24 de ore după administrarea dozei de încărcare. A existat, de asemenea, un beneficiu semnificativ al clopidogrelului în reducerea numărului de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral de la ziua 30 la 1 an, ceea ce sugerează că durata optimă a terapiei ar trebui să fie de 1 an. [23] Un risc crescut de sângerare majoră, dar nu și de sângerare care pune viața în pericol, a fost de asemenea observat în grupul cu dublă terapie antiplachetă. Riscul de sângerare majoră părea să fie legat de doza de aspirină, dozele mai mari crescând complicațiile hemoragice fără a îmbunătăți beneficiul. [11]

În general, nu a existat o creștere semnificativă a sângerării la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (CABG) în studiul CURE. [22] Cu toate acestea, majoritatea pacienților au oprit administrarea de clopidogrel pentru diferite perioade de timp înainte de CABG. Când clopidogrelul a fost oprit cu mai mult de 5 zile înainte de CABG (5 zile este timpul de înjumătățire biologic al clopidogrelului), nu a existat un exces de sângerare majoră, așa cum este definit de criteriul studiului CURE . Când clopidogrelul a fost continuat în decurs de 5 zile de la CABG, a existat un risc major de sângerare crescut (risc relativ [RR], 1,55, *P* = 0,06). [22] Prin urmare, la minoritatea pacienților care necesită o intervenție chirurgicală CABG după SCA, se recomandă, dacă este posibil, ca clopidogrelul să fie întrerupt timp de aproximativ 5 zile înainte de intervenție chirurgicală. Din cei aproximativ 8% dintre pacienții cu SCA care necesită CABG, doar o mică parte necesită o intervenție chirurgicală urgentă (< 1%-2%), permițând în majoritatea cazurilor clopidogrel să fie reținut în siguranță înainte de procedură. [24] O strategie de întârziere a administrării clopidogrelului până după ce anatomia coronariană este definită ar permite reținerea clopidogrelului la un număr mic de pacienți care necesită intervenții chirurgicale urgente, dar ar priva majoritatea pacienților (> 95%) de beneficiile potențiale ale tratamentului precoce. [23]

La pacienții care necesită intervenție chirurgicală CABG de urgență și care sunt tratați cu clopidogrel, pot fi luate în considerare câteva recomandări generale . În primul rând, dacă este posibil, intervenția chirurgicală trebuie amânată cu cel puțin 24 de ore de la ultima doză de clopidogrel, deoarece timpul de înjumătățire farmacologic al metabolitului activ este mai mic de 24 de ore. Dacă este necesară o transfuzie de trombocite din cauza sângerării sau scurgerii intraoperatorii crescute, trombocitele nou transfuzionate ar trebui să fie funcționale, deoarece nu ar exista niciun metabolit activ prezent în circulație. În al doilea rând, după intervenție chirurgicală, poate fi luat în considerare acidul tranexamic, care este un agent antifibrinolitic. În cele din urmă, în cazurile în care există dovezi de sângerare activă, poate fi luată în considerare transfuzia de globule roșii și plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat. Pragul de utilizare a acestor produse sanguine va diferi, în funcție de centru și de chirurgul care efectuează procedura.

Pretratamentul cu clopidogrel (adică inițierea precoce a clop idogrel înainte de o procedură PCI) a fost evaluat în trei studii: PCI-CURE, CREDO și PCI-CLARITY. [25-27] Studiile PCI-CURE și PCI-CLARITY au fost predefinite, analize de subgrup postrandomizare ale pacienților supuși PCI în studiile CURE și, respectiv, CLARITY. [22,25,27,28] CREDO a fost un studiu randomizat de sine stătător cu pacienți supuși PCI pentru angina pectorală în cea mai mare parte stabilă. [26] În studiul PCI-CURE, a existat o reducere cu 30% a deceselor CV, IM sau revascularizării urgente la 30 de zile cu pretratament cu clopidogrel, iar în studiul PCI-CLARITY, a existat o reducere cu 46% a deceselor CV, IM sau AVC la 30 de zile. [25, 27] Studiul CREDO a sugerat că pretratamentul cu clopidogrel la o doză de încărcare de 300 mg ar trebui administrat cu cel puțin 6 ore și, în mod ideal, cu 15 ore înainte de PCI, pentru inhibarea trombocitară optimă și beneficiul clinic. [26] Analiza in vitro și a studiilor clinice randomizate mici au sugerat că o doză de încărcare de 600 mg poate atinge inhibarea plachetară maximă în 2 ore și poate îmbunătăți rezultatele clinice, fără un risc crescut de sângerare asociat la pacienții supuși PCI atât pentru angina pectorală stabilă, cât și pentru UA/NSTEMI. [29-31] Prin urmare, având în vedere beneficiul clinic semnificativ al pretratamentului cu clopidogrel înainte de PCI și riscul minim de sângerare la câțiva pacienți avansati pentru CABG, așa cum s-a subliniat mai sus, este recomandată cu tărie o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel la momentul prezentării cu UA/NSTEMI. Studiul CURRENT OASIS 7 este o comparație randomizată, dublu-orb, a unui regim de doză de încărcare și întreținere mai mare de clopidogrel (600 mg urmat de doză de întreținere de 150 mg timp de 1 săptămână, apoi 75 mg zilnic) față de regimul de dozare standard de 300 mg urmat de 75 mg zilnic. [13] 25.086 de pacienți cu sindrom coronarian acut referiți pentru o strategie invazivă au fost supuși randomizării. Rezultatul primar al decesului cardiovascular, al (re)infarctului miocardic sau al accidentului vascular cerebral la 30 de zile a apărut la 4,2% în grupul cu doză dublă de clopidogrel și 4,4% în grupul cu doză standard (raport de risc [HR] 0,94; IC 95% 0,83-1,06; *P* = 0). Sângerarea majoră a fost de 2,5% în grupul cu doză dublă și 2,0% în grupul cu doză standard (HR 1,24; IC 95% 1,05-1,46; *P* = 0,012). La numărul mare de pacienți care au suferit PCI (*N* = 17.263), a existat o reducere semnificativă a rezultatului secundar al trombozei stent cu doză dublă de clopidogrel (1,7% vs. 2,4%; HR 0,69; 95% CI 0,56-0,86; *P* < 0,001). [13]

Date observaționale recente susțin ideea că un răspuns farmacodinamic slab la clopidogrel este asociat cu un risc mai mare de evenimente ischemice adverse. [32-44] Răspunsul la clopidogrel, măsurat prin studiile de agregare a trombocitelor, capătă o distribuție normală, majoritatea având un răspuns bun, iar un număr mic având un răspuns slab sau hiper-răspuns. O abordare pentru a trata variabilitatea răspunsului la clopidogrel ar putea fi măsurarea funcției trombocitelor folosind un test de încredere. Dacă pacientul este un răspuns slab, doza de clopidogrel ar putea fi crescută sau ar putea fi luată în considerare o tienopiridină alternativă, cum ar fi prasugrel. Dacă pacientul are un răspuns adecvat, se poate utiliza doza standard de clopidogrel. Această abordare necesită

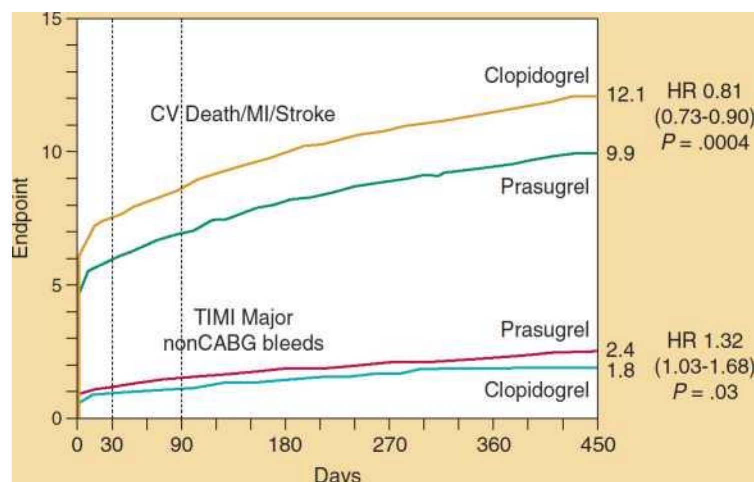


FIGURE 28-2 Triton-TIMI 38: Cumulative Kaplan-Meies estimates for the primary efficacy and safety end-points during the follow-up period. *(From Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al for the Triton-TIMI 38 investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.)*



evaluarea în studii randomizate înainte de a fi recomandată pe scară largă . Cel puțin un studiu randomizat, studiul GRAVITAS, evaluează în prezent această abordare folosind testul receptorului P2Y 12 (P2Y12) cuplat cu proteina G purinergică VerifyNow. [45]

Prasugrel este cea mai nouă tienopiridină care trebuie studiată. La fel ca clopidogrelul, este un pro-medicament care este metabolizat de sistemul citocromului P-450 din ficat. Cu toate acestea, metabolizarea prasugrelului în metabolitul activ este mai eficientă, ducând la niveluri mai mari de metabolit activ, producând un efect antiplachetar mai rapid și mai puternic, cu o variabilitate interindividuală mai mică a răspunsului. [46] Acest profil farmacodinamic poate fi favorabil, mai ales atunci când este necesară inhibarea promptă a trombocitelor în setarea peri-PCI. Studiul Triton-TIMI 38, care evaluează 13.608 pacienți supuși ICP în cadrul NSTEMI și STEMI, a arătat un beneficiu clinic semnificativ în rezultatul primar al morții CV, IM sau accident vascular cerebral la 15 luni cu terapia cu prasugrel în comparație cu doza standard *de* clopidogrel (9,9% vs. 28-2). [47] În plus, prasugrel a dus la o reducere absolută a riscului cu 1,3% ($P < 0{,}001$) în tromboza stentului certă sau probabilă (Fig. 28-3). A existat o creștere semnificativă a TIMI major

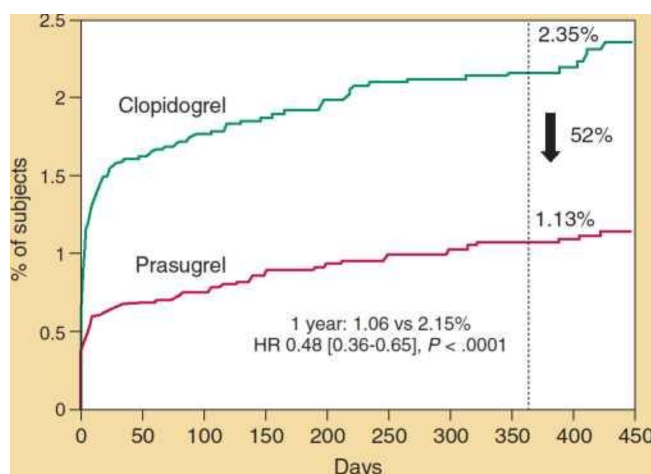


FIGURA 28-3 Triton-TIMI 38: Tromboză de stent certă/probabilă la 1 an ($N = 12.844$). *(De la Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al pentru cercetătorii Triton-TIMI 38: N Engl J Med 2007;357:2001-2015.)*

sângerare, sângerare care pune viața în pericol și sângerare fatală în grupul prasugrel. Studiul Triton-TIMI 38 a comparat o doză de încărcare de 60 mg de prasugrel cu o încărcare de 300 mg de clopidogrel. Nu se cunoaște dacă beneficiile clinice obținute ar fi fost observate dacă prasugrelul ar fi fost comparat cu o doză de încărcare de 600 mg clopidogrel urmată de o doză de întreținere de 150 mg. Lipsa tratamentului prealabil în acest studiu poate avea și clopidogrelul dezavantajat. Cu toate acestea, rezultatele studiului Triton sugerează că o inhibare mai rapidă și mai mare a funcției trombocitelor va duce la rezultate îmbunătățite de eficacitate cu prețul unei creșteri a complicațiilor hemoragice.

Ticagrelor este un inhibitor reversibil, non-tienopiridinic, cu acțiune directă a receptorului de adenozin difosfat (P2Y12). Este un nou agent antiplachetar oral promițător evaluat în managementul pacienților care prezintă un SCA, cu sau fără supradenivelare a segmentului ST. Studiul Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) a randomizat 18624 de pacienți la ticagrelor (doză de încărcare 180 mg, 90 mg de două ori pe zi după aceea) sau clopidogrel (doză de încărcare 300-600 mg, 75 mg pe zi după aceea) (Fig. 28-4). [47a] Medicamentul de studiu a fost administrat devreme și, spre deosebire de studiul TRITON, înainte de angiografia coronariană. Aproximativ 60% dintre toți pacienții au suferit PCI în timpul spitalizării index. Obiectivul principal (un compus de deces din cauze vasculare, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) a fost redus semnificativ la pacienții cărora li s-a administrat ticagrelor (9,8% față de 11,7%, $P < 0{,}001$). [47a] Aceste beneficii au fost observate devreme (adică, în primele 30 de zile) și mai târziu (după 30 de zile până la 1 an). În plus, ticagrelor a dus la rate mai scăzute de deces din cauze vasculare (4,0% vs. 5,1%, $P = 0{,}001$) și infarct miocardic (5,8% vs. 6,9%, $P = 0{,}005$). Tromboza de stent definită a fost redusă și cu ticagrelor (1,3% vs. 1,9%, $P = 0{,}009$). S-au observat reduceri consistente ale rezultatului primar la pacienții programați să fie supuși unei strategii invazive. Ratele de sângerare majoră totală nu au fost diferite între ticagrelor și clopidogrel (11,6% și, respectiv, 11,2%; $P = 0{,}43$), totuși ticagrelor a fost asociat cu o rată mai mare de sângerare majoră la majoritatea pacienților care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale CABG (4,5% vs. 3,08%, $P = 3{,}08\%$). [47a] Comparativ cu clopidogrel, ticagrelor a fost asociat cu o rată mai mare a pauzelor ventriculare de peste 3 secunde (5,8% vs. 3,6%, $P = 0{,}01$) și a fost asociat mai frecvent cu dispnee (13,8% vs. 7,8%, $P < 0{,}001$), inclusiv rezultatul întreruperii medicamentului (% vs. 0,1%, $P < 0{,}001$). Datele au fost consistente în majoritatea numărului mare de subgrupuri prespecificate, cu excepția regiunii. La acei pacienti

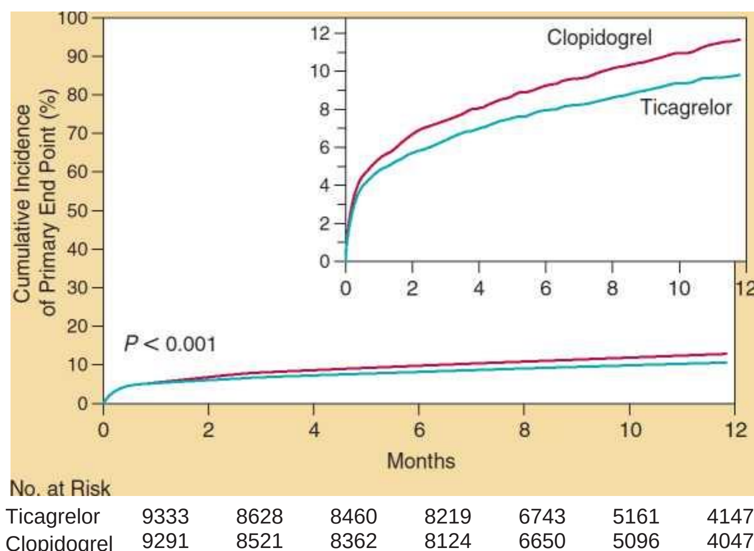


FIGURE 28-4 Cumulative Kaplan-Meier Estimates of the Time to the First Adjudicated Occurrence of the Primary Efficacy End Point. The primary end point — a composite of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke — occurred significantly less often in the ticagrelor group than in the clopidogrel group (9.8% vs. 11.7% at 12 months; hazard ratio, 0.84; 95% confidence interval, 0.77 to 0.92; P < 0.001). *(From Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.)*

înrolați în America de Nord, pare să existe o eterogenitate semnificativă nominal (*P* < 0,05) cu un rezultat aparent mai rău cu ticagrelor față de clopidogrel (date) în comparație cu restul lumii. [47a] Deși acest rezultat s-a datorat cel mai probabil jocului de întâmplare, alte explicații posibile (cum ar fi variațiile dozei de aspirină) trebuie excluse.

Antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Antagoniștii receptorilor glicoproteinei (GP) IIb/IIIa reprezintă o altă clasă de agenți antiplachetari frecvent utilizați în tratamentul pacienților supuși PCI și care prezintă UA/NSTEMI. O meta-analiză a mai mult de 12.000 de pacienți cu UA/NSTEMI a demonstrat o reducere a decesului și a IM nonfatal atunci când au fost tratați cu un antagonist GP IIb/IIIa. [48] În plus, dovezile sugerează o reducere independentă a mortalității la pacienții diabetici cu UA/NSTEMI și supuși PCI. [49] Deoarece majoritatea dovezilor care susțin utilizarea GP IIb/IIIa au fost publicate înainte de adăugarea terapiei cu clopidogrel, rolul adăugării unui antagonist GP IIb/IIIa pe lângă tratamentul cu aspirină și clopidogrel a fost dezbătut. [48, 49] Studiul ISAR-REACT-2 a demonstrat un beneficiu semnificativ cu combinația de abciximab (0,25 mg/kg bolus urmat de o perfuzie de 12 ore de 0,125 pg /kg/min, maxim 10 pg /min) și pretratamentul cu clopidogrel comparativ cu clopidogrel . Cu toate acestea, reducerea compusului de deces, IM și revascularizare urgentă a vasului țintă la 30 de zile a fost observată numai la pacienții cu troponină pozitivi supuși ICP. [50] Studiul ISAR-REACT-2 a demonstrat, de asemenea, că pacienții cu SCA cu risc scăzut până la moderat pot fi tratați în siguranță cu clopidogrel și aspirină ca singuri agenți antiplachetari. [50] Ghidurile PCI din 2005 din Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) sugerează că antagonistul GP IIb/IIIa ar trebui administrat fie „în amonte”, fie în laboratorul de cateterism dacă nu există un pre-tratament cu clopidovidence1. [51] Ghidurile ACC/AHA din 2007 pentru sindromul coronarian acut sugerează că fie GP IIb/IIIa, fie clopidogrelul poate fi utilizat în plus față de terapia cu aspirină pentru pretratamentul pacienților cu risc mai scăzut care prezintă UA/NSTEMI și suferă de ICP (Clasa I, Nivel de Evidență A). [6] Din multiple motive, inclusiv - costul mai mic, necesitatea terapiei pe termen lung cu clopidogrel după PCI și beneficiul clinic, clopidogrelul este preferat față de agenții GP IIb/IIIa la pacienții cu risc mai scăzut care prezintă UA/NSTEMI și suferă de ICP. Cu toate acestea, având în vedere rezultatele studiului ISAR-REACT-2, liniile directoare sugerează că ambii agenți în combinație cu terapia cu aspirina ar trebui utilizați pentru pacienții cu SCA cu risc mai mare, troponine-pozitivi, supuși ICP. [6, 50] Este necesară o selecție adecvată a pacienților înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, având în vedere că majoritatea beneficiilor sunt observate la pacienții cu troponină pozitivă și diabetici cu UA/NSTEMI. În plus, momentul utilizării inhibitorilor GP IIb/IIIa peri-PCI în cadrul pacienților care prezintă UA/NSTEMI a fost evaluat în studiul Acuity Timing. [52] O strategie amânată la momentul PCI, mai degrabă decât o abordare în amonte a utilizării inhibitorilor GP IIb/IIIa nu a fost semnificativ diferită în ceea ce privește evenimentele ischemice compozite (*P* = 0,13). [52] Cu toate acestea, abordarea amânată a utilizării inhibitorilor GP IIb/IIIa a dus la o reducere semnificativă a ratelor de sângerare majoră pe 30 de zile (4,9 față de 6,1%, *P* = 0,009 pentru superioritate). [52]

În rezumat, există mai multe opțiuni pentru terapia antiplachetă în tratamentul pacienților cu UA/NSTEMI programați pentru revascularizare precoce cu PCI. Având în vedere dovezile până în prezent, regimul antiplachetar ideal trebuie să includă aspirina (încărcare minimă de 160 mg și 81 mg zilnic). Inițierea precoce a clopidogrelului a avut beneficii dovedite la toți pacienții (cu risc scăzut, mediu și ridicat) care prezintă UA/NSTEMI, indiferent dacă sunt sau nu supuși ICP. Prin urmare, la majoritatea pacienților cu UA/NSTEMI trebuie instituit un pretratament cu clopidogrel cu o doză de încărcare minimă de 300 mg. Adăugarea inhibitorului GP IIb/IIIa este indicată la pacienții care prezintă UA/NSTEMI și care suferă de ICP dacă este îndeplinit unul dintre următoarele criterii: diabet zaharat, sindrom coronarian acut troponin-pozitiv sau lipsa unui pretratament cu clopidogrel.

Terapia de anticoagulare

Heparină nefracționată

Heparina nefracționată (HNF) este cel mai utilizat anticoagulant atât pentru tratamentul conservator, cât și pentru cel invaziv.

a pacienților care se prezintă cu UA/NSTEMI (Clasa 1, Nivel de Evidență A). [6] Cu toate acestea, majoritatea dovezilor care evaluează HNF au fost anterioare terapiilor utilizate în prezent în managementul pacienților care se prezintă cu SCA. Heparina nefracționată (HNF) are clearance renal minim și, de obicei, nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei redus. Atunci când este adăugată la aspirină, s-a demonstrat că HNF aproape înjumătățit ratele de deces și infarct miocardic recurent în comparație cu aspirina în monoterapie la pacienții care prezintă UA/NSTEMI. [53] HNF este cea mai eficientă atunci când este administrată ca bolus în funcție de greutate și perfuzie IV ulterioară (60 U/kg bolus inițial urmat de o perfuzie de 12 U/kg pe oră, ajustată la un timp de tromboplastină parțială activată [aPTT] de 50 până la 70 de secunde). [54] Utilizarea în amonte a UFH înainte de PCI este indicată numai la pacienții care prezintă un SCA. Pacienții cu PCI electivă nu necesită tratament în amonte cu HNF.

Heparină cu greutate moleculară mică

Heparina cu greutate moleculară mică (HBPM), și mai precis - enoxaparina, este bine stabilită în managementul pacienților care prezintă UA/NSTEMI (Clasa 1, Nivelul de evidență A). [6] Enoxaparina oferă beneficii, inclusiv mai puțină trombocitopenie indusă de heparină (HIT) și ușurință în administrare (de două ori pe zi, dozare subcutanată la 1 mg/kg), fără a fi necesară monitorizarea regulată. Cu toate acestea, din cauza clearance-ului său renal, enoxaparina necesită ajustări ale dozei în condițiile unui clearance redus al creatininei și acest lucru poate interzice utilizarea sa la unii pacienți cu disfuncție renală semnificativă. Studiile timpurii cu enoxaparină la pacienții tratați cu o strategie conservatoare au sugerat un beneficiu clinic general în ceea ce privește decesul, IM și angina pectorală recurentă în comparație cu HNF. [55-57] Cu toate acestea, aceste studii au folosit o strategie conservatoare și au fost efectuate înainte de utilizarea clopidogrelului și a inhibitorilor GP IIb/IIIa. Un studiu a demonstrat beneficiul enoxaparinei la pacienții cărora li se administrează eptifibatidă. [58] Studii mai recente, inclusiv A la Z și SYNERGY, care încorporează PCI și utilizarea agenților antiplachetari adjuvanti, nu au demonstrat superioritatea enoxaparinei în comparație cu HNF și au sugerat o creștere a complicațiilor hemoragice. [59, 60]

Fondaparinux

Fondaparinux este un inhibitor indirect parenteral al factorului Xa care este recomandat pentru gestionarea pacienților care prezintă - UA/NSTEMI (Clasa 1, Nivelul de evidență B). [6] Fondaparinux se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe zi de 2,5 mg. În studiul controlat randomizat la scară largă OASIS 5 (*N* = 20.078), fondaparinuxul s-a dovedit a fi neinferior enoxaparinei pentru eficacitate, dar a existat o reducere de 50% a sângerării, rezultând un beneficiu clinic net foarte semnificativ care favorizează fondapairnux. [61] Mai mult, reducerea sângerării s-a tradus printr-o reducere semnificativă a mortalității în grupul cu fondaparinux. [61] Fondaparinux a fost superior enoxaparinei în ceea ce privește reducerea sângerării la toate nivelurile funcției renale (pacienții cu un nivel al creatininei serice de cel puțin 3 mg per decilitru sau 265 p mol pe litru au fost excluși din studiu), cu cel mai mare beneficiu la cei cu cea mai scăzută funcție renală. [62] Majoritatea pacienților din OASIS 5 au fost tratați cu o strategie invazivă și dintre aceștia, aproximativ 40% au fost supuși ICP. [61] La pacienții supuși ICP, a existat o reducere semnificativă a obiectivului combinat de deces, IM, accident vascular cerebral, sângerare majoră sau orice complicație de procedură în grupul cu fondaparinux, comparativ cu grupul cu enoxaparină (16,6% vs. 20,6%, $P < 0,001$). [61] Mai mult, reducerea sângerării a fost observată încă din prima zi după randomizare, sugerând că o durată foarte scurtă de fondaparinux a fost benefică. Deoarece fondaparinuxul inhibă singurul său factor Xa, fără efect asupra trombinei, se recomandă ca HNF intravenoasă adjuvantă (50-60 UI/kg) să fie

administrat la momentul PCI. Acest lucru este pentru a proteja împotriva activării induse de contact a sistemului de coagulare, care poate apărea în mai puțin de 1% din timp cu fondaparinux. În studiul OASIS 5, utilizarea HNF adjuvantă nu pare să crească riscul de sângerare și funcționează bine cu fondaparinux administrat în amonte. [57] Prin urmare, fondaparinux este recomandat față de enoxaparină pentru toți pacienții care prezintă UA/NSTEMI, indiferent de intervenție, conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie din 2007 pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. [63] Ghidurile ACC/AHA UA/NSTEMI enumeră, de asemenea, fondaparinux ca HRI o recomandare de clasa 1 atât pentru o strategie de management invazivă, cât și pentru una conservatoare, făcându-l un agent ideal pentru tratamentul precoce al UA /NSTEMI (adică, în camera de urgență) atunci când strategia finală de management și nevoia de revascularizare 28 nu sunt cunoscute până când nu a fost efectuată angiografia coronariană diagnostică. [6]

Inhibitori direcți de trombină

Bivalirudin este un inhibitor direct al trombinei care a fost evaluat în tratamentul pacienților cu UA/NSTEMI și la pacienții supuși ICP. Utilizarea bivalirudinei la pacienții stabili și cu SCA supuși PCI a fost evaluată în studiile REPLACE 2 și, respectiv, ISAAR-REACT 3. [64, 65] Studiul REPLACE-2 a evaluat mai mult de 6000 de pacienți supuși atât PCI electivă, cât și urgentă. Bivalirudina cu GP IIb/IIIa provizorie s-a dovedit a fi neinferioară HNF cu GP IIb/IIIa planificată în ceea ce privește rezultatul primar combinat de deces, IM sau revascularizare urgentă repetată. [64] A existat o reducere semnificativă a sângerărilor majore în grupul cu bivalirudină (2,4 vs. 4,1%, $P < 0,001$). [64] Studiul ISAAR-REACT 3 a comparat monoterapia cu bivalirudină cu monoterapia cu HNF la pacienții cu SCA supuși PCI. [65] Toți pacienții au fost pretratați cu 600 mg clopidogrel cu cel puțin 2 ore înainte de ICP. Grupul cu bivalirudină nu a fost diferit de HNF în ceea ce privește rezultatul primar al beneficiului clinic net. [65] Sângerarea majoră a fost mai mică cu bivalirudină în comparație cu HNF, dar acest lucru se poate datora faptului că doza de bolus de HNF utilizată în studiu (140 UI/kg) a fost mult mai mare decât limita superioară a dozelor recomandate în ghid.

În cele din urmă, monoterapia cu bivalirudină a fost comparată cu bivalirudină plus inhibitor GP IIb/IIIa sau HNF/enoxaparină plus inhibitor GP IIb/IIIa la pacienții cu UA/NSTEMI care au urmat o strategie invazivă în studiul ACUITY. [52, 66] Criteriul final compus de deces, IM și revascularizare neplanificată la un an nu a fost diferit statistic între cele trei grupuri, cu 15,4% în grupul HNF/enoxaparină plus inhibitor GP IIb/IIIa, 16% în grupul cu bivalirudină plus inhibitor GP IIb/IIIa și 16,2% în grupul cu monoterapie (bivalirudină *)* . La pacienții tratați în prealabil cu clopidogrel, bivalirudina în monoterapie a demonstrat o reducere semnificativă a sângerării majore, în concordanță cu studiile anterioare și s-a dovedit a fi neinferioară HNF sau enoxaparină plus GP IIb/IIIa în ceea ce privește beneficiul clinic net. [52, 66] Dat fiind că bivalirudina, în asociere cu pretratamentul cu clopidogrel, s-a demonstrat a fi la fel de eficace ca HNF sau enoxaparina plus GP IIb/IIIa la pacienții cu SCA cu risc scăzut până la înalt supuși ICP, este recomandată în tratamentul invaziv al pacienților care prezintă UA/NSTEMI (Clasa 1, Nivel de Evidență B). [6] Bivalirudin este, de asemenea, o alternativă rezonabilă pentru pacienții cu alergie la heparină sau HIT.

În rezumat, există diferiți agenți anticoagulanți, inclusiv HNF, fondaparinux, enoxaparină sau bivalirudină, toate indicate în tratamentul pacienților cu UA/NSTEMI. Alegerea adecvată a terapiei anticoagulante depinde de diverși factori, inclusiv strategia de management și momentul intervenției invazive, riscul individual de sângerare al pacientului, funcția renală, nivelul pretratamentului cu clopidogrel înainte de PCI și riscul general la momentul prezentării cu UA/NSTEMI.

PERIPERCUTANĂ TERAPIA ANTITROBOTICĂ DE INTERVENȚIE CORONARĂ

Terapia antiagregant plachetar

Majoritatea pacienților cărora li se efectuează PCI ar trebui, în mod ideal, să fie pretratați cu aspirină și clopidogrel în momentul primei prezentări la spital. În momentul PCI, se pot administra 300 mg de clopi dogrel suplimentar, pentru o doză de încărcare totală de 600 mg, pentru a asigura o inhibare adecvată a trombocitelor. Dovezile sugerează că o încărcătură de 600 mg de clopidogrel la pacienții electivi stabili, administrată în momentul PCI, este sigură și eficientă. [67] Studiul CURRENT-OASIS 7 oferă dovezi pentru beneficiul de 2 g al unei doze de încărcare și întreținere crescute de clopidogrel la pacienții cu SCA supuși ICP. Doza de încărcare crescută (600 mg) urmată de 150 mg în zilele 2-7 apoi 75 mg pe zi) în comparație cu regimul de doză standard de clopidogrel (încărcare 300 mg apoi 75 mg pe zi) a redus semnificativ rezultatul primar al morții cardiovasculare, (re)-infarctului miocardic sau al accidentului vascular cerebral (3,4% ajustat la 4,93% zile) 0,86, 95% CI, 0,74-0,99, *P* = 0,039). Tromboza de stent definită a fost, de asemenea, redusă cu 46% (0,7% vs 1,3%, HR 0,54, 95% CI 0,39-0,74, *P* = 0,0001). [13] Având în vedere beneficiul clinic favorabil, evidențiat de studiul TRITON-TIMI 38, și reducerea semnificativă a trombozei stent certă sau probabilă, prasugrel va juca un rol important antiplacă în tratamentul peri-PCI al pacienților care prezintă UA/NSTEMI (vezi Fig. 28-2 și 28-3).

Cel puțin un studiu randomizat pe scară largă a sugerat că inițierea inhibitorului GP IIb/IIIa poate fi amânată în siguranță până la momentul PCI. [52, 68] Prin direcționarea inhibitorilor GP IIb/IIIa către pacienții cu risc mai mare supuși ICP, beneficiile acestora sunt maximizate și riscurile lor de sângerare sunt minimizate. [69]

Terapia de anticoagulare

Dintre cele trei opțiuni de anticoagulare în timpul PCI (HNF, enoxaparină sau bivalirudină), UFH a fost cea mai frecvent utilizată de la introducerea PTCA. În cadrul PCI, s-a demonstrat că UFH reduce trombul și închiderea bruscă ulterioară a vasului. [70] Atunci când este utilizată în combinație cu inhibitorul GP IIb/IIIa, o doză redusă de heparină care vizează un timp de coagulare activat (ACT) de 200 până la 250 de secunde, mai degrabă decât 250 până la 300 de secunde doar cu UFH, a demonstrat un risc redus de complicații hemoragice. [71-73]

Doza adecvată de enoxaparină peri-PCI a fost evaluată atât în studiile STEEPLE, cât și în cele SYNERGY. [60, 74] În studiul STEEPLE, pacienții au fost randomizați la enoxa parin (0,5 mg/kg sau 0,75 mg/kg ca o doză IV înainte de PCI) față de HNF la pacienții electivi supuși PCI. [74] S-a observat o mortalitate numerică mai mare în brațul cu 0,5 mg/kg și nu a existat nicio diferență semnificativă în rezultatul primar al sângerărilor majore și minore în brațul cu 0,75 mg/kg comparativ cu HNF. [74] Studiul SYNERGY a comparat enoxaparina cu HNF la mai mult de 10.000 de pacienți care prezentau UA/NSTEMI și gestionați cu o strategie invazivă timpurie. [60] Pacienții din grupul cu enoxaparină au fost tratați cu injecții subcutanate de două ori pe zi la 1 mg/kg. Dacă enoxaparina a fost administrată în decurs de 8 ore de la PCI, nu a fost administrată nicio enoxaparină suplimentară înainte de PCI. Cu toate acestea, dacă ultima doză de enoxaparină subcutanată a fost administrată la mai mult de 8 ore de la PCI, atunci a fost administrată o doză IV suplimentară de 0,3 mg/kg chiar înainte de PCI. [60] Studiul SYNERGY a demonstrat non-inferioritatea enoxaparinei în comparație cu HNF la această populație de pacienți; cu toate acestea, a existat o creștere semnificativă a sângerării majore TIMI în grupul cu enoxaparină (9,1% față de 7,6%, *P* = 0,008). [60] O parte din creșterea sângerării în grupul cu enoxaparină ar fi putut fi legată de trecerea nediscriminată cu HNF (SYNERGY a fost un studiu deschis, iar investigatorii cunoșteau atribuirea tratamentului). Cu toate acestea, acest lucru nu a putut explica toate sângerările crescute, deoarece chiar și pacienții care au rămas sub tratament constant cu enoxaparină au avut un risc semnificativ crescut de sângerare în comparație cu HNF.

La pacienții care au suferit PCI în studiul OASIS 5, ratele combinate de deces, IM și ischemie refractară au fost similare atât în grupurile tratate cu enoxaparină, cât și cu fondaparinux, la fel ca și ratele complicațiilor coronariene. [61] Cu toate acestea, pacienții supuși ICP din grupul cu fondaparinux au avut complicații hemoragice majore semnificativ mai scăzute (5,4% vs. 2,8%; RR, 0,51; interval de încredere [IC] 95%, 0,40-0,66) și un beneficiu clinic net superior în comparație cu enoxaparina. [61] Pentru pacienții care prezintă UA/NSTEMI care sunt tratați inițial cu fondaparinux, se recomandă un bolus de HNF în momentul PCI pentru a optimiza anticoagularea procedurală. Preocupările inițiale cu privire la trombul cateterului la pacienții tratați cu fondaparinux, în studiul OASIS 5, au fost depășite prin administrarea unui bolus de HNF la momentul PCI (0,013 mL/kg HNF cu GP IIb/IIIa concomitent și 0,02 mL/kg HNF fără concomitent IIb/IIIa). [61] Doza optimă de UFH administrată peri-PCI la pacienții pretratați cu fondaparinux este evaluată în continuare în studiul FUTURA-OASIS 8, aflat în desfășurare.

Dacă bivalirudina trebuie utilizată în locul HNF și a unui antagonist GP IIb/IIIa, este important ca pacientul să fie pretratat cu o tienopiridină înainte de PCI în cazul SCA. Bivalirudin poate fi, de asemenea, utilizat în locul HNF dacă pacientul a avut anterior HIT. Trebuie utilizat următorul regim: 0,75 mg/kg bolus IV, urmat de o perfuzie continuă la 1,75 mg/kg/oră pe durata procedurii. ACT trebuie determinat la 5 minute după doza în bolus, cu un bolus suplimentar de 0,3 mg/kg, dacă este necesar.

POSTPERCUTANĂ TERAPIA ANTITROBOTICĂ DE INTERVENȚIE CORONARĂ

Terapia antiagregant plachetar

Regimul antiplachetar adecvat după PCI este esențial în prevenirea complicațiilor grave, inclusiv tromboza stentului. S-a demonstrat, de asemenea, că terapia antiplachetă reduce evenimentele adverse cardiace majore (MACE) în cadrul UA/NSTEMI, așa cum este descris mai sus.

Aspirina este recomandată pe termen nelimitat după PCI. Ghidurile recente sugerează că aspirina ar trebui continuată la o doză de 162 până la 325 mg pe zi timp de 1 lună după inserarea stentului cu eliberare metalică (BMS), timp de 3 luni după inserarea stentului cu eluție de sirolimus (SES) și timp de 6 luni după inserarea stentului cu eluție de paclitaxel (PES). [5] Apoi, aspirina trebuie continuată cu 75 până la 162 mg pe zi. În prezent, nu există dovezi care să sugereze că aspirina cu doze mai mari este mai sigură imediat după introducerea stentului, comparativ cu dozele mai mici de aspirină. Eficacitatea aspirinei cu doze mici este similară cu cea a aspirinei cu doze mai mari în prevenirea MACE și este asociată cu mai puține complicații ale sângerării. [7] Riscul de sângerare este crescut în continuare după PCI, având în vedere adăugarea necesară de clopidogrel. [22] Din aceste motive, un regim cu doze mici de aspirină (75 162 mg pe zi) ar putea fi luat în considerare după PCI. Mai mult, având în vedere rezultatele studiului CURRENT-OASIS 7, fie o doză mică (< 100 mg) fie o doză mai mare (> 300 mg) de aspirină sunt opțiuni acceptabile după PCI. [13]

La pacienții care prezintă UA/NSTEMI, dovezile sugerează că clopidogrelul trebuie continuat, la o doză de 75 mg, ideal timp de 12 luni pentru a obține reduceri optime ale MACE, indiferent de intervenție. [22] La pacienții care prezintă un SCA și care suferă PCI, un regim de doză dublă de 7 zile de clopidogrel reduce evenimentele cardiovasculare majore și stentul

TABLE 28-1 Suggested Algorithm for Adjunctive Antithrombotic Therapy

Timing	Antithrombotic Therapy	Comment
Pre-PCI (Emergency room presentation/ time of diagnosis)	**Aspirin** (Minimum 160 mg load and 81 mg daily) **Clopidogrel** Minimum 300 mg load and 75 mg daily (consider 600 mg load and 150 mg for 1 week, then 75 mg daily) **Anticoagulation** (either): **UFH** (60 U/kg bolus, 12 U/kg/hr infusion for goal aPTT of 50 to 70 seconds) **Fondaparinux** (2.5 mg sc daily) **Enoxaparin** (1 mg/kg sc twice daily)	Consider clopidogrel alone for aspirin allergy Consider ticlopidine for clopidogrel allergy UFH if serum creatinine >3 mg/dL (265 p.mol/L), continued up to 48-72 hours and/or discontinue at time of PCI
Peri-PCI (After coronary anatomy defined)	**Prasugrel** (60 mg load and 10 mg daily) **Anticoagulation:**^ **UFH** With GP IIb/IIIa • 50-70 units/kg (ACT of 200 seconds) Without GP IIb/IIIa • 70-100 units/kg (ACT of 250-300 seconds) With prior fondaparinux • 50-60 IU/kg ± GP IIb/IIIa **Bivalirudin** (0.75 mg/kg IV bolus, 1.75 mg/kg/hour infusion for the duration of procedure) **Enoxaparin** (0.3 mg/kg IV if >8 hours since last dose) **Abciximab (GP IIb/IIIa)** (0.25 mg/kg IV bolus then 0.125 ^g/kg/min for 12 hours)	Consider if no pretreatment with clopidogrel Patients should be pretreated with clopidogrel if bivalirudin is the anticoagulant of choice Indicated in patients with: diabetes, troponin-positive ACS, and no pre-treatment with clopidogrel
Post-PCI	**Aspirin** (Minimum 81 mg daily—indefinitely) **Clopidogrel** (Minimum 75 mg daily for 1 year) **Prasugrel** (10 mg daily for 1 year)	Consider continuation of clopidogrel therapy for >1 year with implantation of DES If clopidogrel not used

ACT, activated clotting time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

*Suggested algorithm for the evidence-based use of adjunctive antithrombotic therapy for patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI) referred for an invasive strategy.

fit is generally recommended that the anticoagulant selected pre-PCI is continued throughout the procedure with the exception of fondaparinux where the addition of UFH is recommended.

From Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.

tromboză comparativ cu regimul de doză standard. [13] La pacienții supuși ICP, indiferent de prezentarea clinică, clopidogrelul este recomandat pentru un minim absolut de 1 lună și, în mod ideal, până la 12 luni cu inserarea BMS. [5] Pentru pacienții cu stenturi cu eluție de medicament (DES), atât SES cât și PES, clopidogrelul este recomandat pentru un minim absolut de 12 luni. [5] Mai recent, îngrijorările cu privire la creșterea trombozei stent foarte tardive (> 1 an) cu DES au fost demonstrate atât în studiile randomizate controlate, cât și în datele din registru. [75-77] Întreruperea terapiei cu clopidogrel a fost identificată ca un predictor independent al trombozei stentului. [78] Prin urmare, pacienții care prezintă UA/NSTEMI și suferă de PCI cu DES necesită clopidogrel timp de minim 1 an și, în mod ideal, pe o perioadă nedeterminată, așa cum este tolerat.

Dacă inhibitorii GP IIb/IIIa sunt inițiați în momentul PCI, s-a recomandat o perfuzie continuă de 12 ore. [50] Cu toate acestea, un studiu controlat randomizat cu un singur centru a evaluat pacienții cărora li s-a efectuat PCI (aproximativ 40% au prezentat SCA) numai cu bolus versus bolus și perfuzie cu abciximab. Nu au existat diferențe între cele două grupuri în ceea ce privește MACE; cu toate acestea, grupul de bolus a avut semnificativ mai puține complicații de sângerare și o durată mai scurtă de ședere. [79] Având în vedere aceste rezultate, poate fi luat în considerare un singur bolus de abciximab la momentul PCI.

Terapia de anticoagulare

Majoritatea pacienților stabili cu UA/NSTEMI care sunt tratați inițial cu HNF IV înainte și în timpul PCI, li se poate întrerupe administrarea acestui anticoagulant după PCI necomplicată, cu condiția să nu existe indicații alternative pentru anticoagularea terapeutică. Pentru pacienții tratați cu fondaparinux pre-PCI, acest anticoagulant poate fi reluat la 2,5 mg pe zi până la externarea din spital sau maximum 8 zile la pacienții care prezintă UA/NSTEMI fără a crește riscul de sângerare. [61] Pacienții tratați cu o strategie de bivalirudină, în funcție de anatomia coronariană, riscul de sângerare și prezentarea clinică, pot continua cu perfuzia IV la 1,75 mg/kg/oră pe durata procedurii și până la 4 ore după procedură. Dacă este necesar, perfuzia IV poate fi continuată la 0,2 mg/kg/oră timp de până la 20 de ore.

CONCLUZIE

În concluzie, pacienții care prezintă UA/NSTEMI în curs de ICP trebuie tratați cu aspirină (încărcare minimă 160 mg și 81 mg pe zi), clopidogrel (încărcare minimă 300 mg și 75 mg pe zi) și un anticoagulant (fie UFH IV, bivalirudină, fondaparinux sau enoxaparină). UFH intravenoasă trebuie inițiată dacă funcția renală este sever afectată (60 U/kg bolus inițial urmat de o perfuzie de 12 U/kg pe oră, ajustată la un obiectiv aPTT de 50 până la 70 de secunde) (Tabelul 28-1).

Chiar înainte de PCI, trebuie luată în considerare terapia suplimentară cu antitrombină, în funcție de alegerea regimului de anticoagulare inițiat înainte de PCI. Ar trebui adăugată HNF intravenoasă (50-60 UI/kg) dacă fondaparinux a fost început în amonte (indiferent de timpul de la ultima doză subcutanată). Dacă UFH IV este anticoagulantul de alegere în amonte, atunci este posibil să fie necesară adăugarea suplimentară de HNF pentru a viza un ACT de 200 până la 250 de secunde cu GP IIb/IIIa concomitent sau 250 până la 300 de secunde fără GP IIb/IIIa concomitent. Dacă enoxaparina subcutanată a fost administrată la mai mult de 8 ore de la PCI, atunci trebuie administrată o doză IV suplimentară de 0,3 mg/kg. Dacă bivalirudină a fost utilizată înainte de ICP, atunci strategia de dozare recomandată este 0,75 mg/kg în bolus IV, urmată de o perfuzie continuă la 1,75 mg/kg/oră pe durata procedurii. inhibitori GP IIb/IIIa



 ar trebui considerat ca terapie antitrombotică adjuvantă la pacienții cu diabet zaharat, SCA troponin-pozitiv sau la cei care nu au primit pretratament cu o tienopiridină. În cele din urmă, s-a demonstrat că o reîncărcare de 300 mg de clopidogrel imediat înainte de PCI inhibă în continuare funcția trombocitelor (vezi Tabelul 28-1).

După PCI, pacienții trebuie să continue tratamentul cu aspirină (minim 81 mg pe zi) pe termen nelimitat. Clopidogrelul trebuie continuat timp de 1 an cu 75 mg pe zi. Odată cu implantarea DES, clopidogrelul ar putea fi continuat mai mult de 1 an, dacă am tolerat , având în vedere îngrijorarea trombozei foarte tardive a stentului.

Q'! REFERINȚE

1. Gruntzig A, Schneider HJ: [Dilatația percutanată a stenozelor coronariene cronice — 28 de experimente și morfologie]. Schweiz Med Wochensch 1977;107:1588.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al: Boli de inimă și statistici accidente vasculare cerebrale-2006 actualizare: Un raport de la American Heart Association Statistics Committee și Stroke Statistics Subcomitete. Tiraj 2006;113:e85-e115.
3. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA și colab.: Strategii invazive de rutină vs. selective la pacienții cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate. JAMA 2005;293:2908-2917.
4. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane. J Am Coll Cardiol 2006;48:1319-1325.
5. King SB, Smith SC, Hirshfeld, JW, et al: actualizare concentrată în 2007 a ghidului ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenția coronariană percutanată: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii privind ghidurile de practică : grupul de redactare din 2007 pentru a revizui noi dovezi și a actualiza ghidul ACC/AHA/ACC/AHA/SCAI pentru intervenția coronariană percutană5. scris în numele comitetului de redactare din 2005. Tiraj 2008;117:261-295.
6. Anderson AL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru gestionarea anginei instabile/infarctului miocardic fără supradenivelare de ST. J Am Coll Cardiol 2007;50:652-726.
7. Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.
8. Schwartz, L, Bourassa, MG, Lesperance J și colab.: Aspirina și dipiridamolul în prevenirea -restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată. N Engl J Med 1988;318:1714-1719.
9. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS și colab.: Efectul pretratamentului cu aspirină versus aspirină plus dipiridamol asupra frecvenței și tipului complicațiilor acute ale angioplastiei coronariene transluminale percutanate. Am J Cardiol 1990;65:422-426.
10. Sagar KA, Smyth MR: Un studiu de biodisponibilitate comparativ al diferitelor formule de aspirina folosind cromatografia multidimensionala on-line. J Pharm Biomed Anal 1999;21:383-392.
11. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA și colab.: Efectele dozei de aspirină atunci când este utilizată singură sau în combinație cu clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute: Observații din studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente (CURE). Tiraj 2003;108:1682-1687.
12. Aronow HD, Califf RM, Harrington RA, et al: Relația dintre doza de aspirină, mortalitatea de orice cauză și sângerarea la pacienții cu evenimente ischemice recente cerebrovasculare sau coronariene (din studiul BRAVO). Am J Cardiol 2008;102:1285-1290.
13. Mehta SR, Bassard JP, Chrolavicius S, și colab.: Design și justificare a CURRENT-OASIS 7: un studiu factorial randomizat 2 x 2 care evaluează strategiile optime de dozare pentru clopidogrel și aspirină la pacienții cu sindroame coronariene acute ST și fără supradenivelare a ST gestionate cu o strategie invazivă timpurie. Am Heart J 2008;156:1080-1088.
14. Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE) Investigatorii studiului: Programul de studiu Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE); Motivație, design și caracteristici de bază, inclusiv o meta-analiză a efectelor tienopiridinelor în bolile vasculare. Eur Heart J 2000;21:2033-2041.
15. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al; pentru Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigatorii: Un studiu clinic care compară trei regimuri de medicamente antitrombotice după stentarea arterei coronare. N Engl J Med 1998;339:1665-1671.
16. Schomig A, Neuman FJ, Kastrati A și colab.: O comparație randomizată a terapiei antiplachetare și anticoagulante după plasarea de stenturi coronariene. N Engl J Med 1996;334:1084-1089.
17. Schuhlen H, Hadamitzky M, Walter H și colab.: Beneficiu major al terapiei antiplachetare pentru pacienții cu risc crescut de evenimente cardiace adverse după plasarea stentului coronarian Palmaz-Schatz. Analiza unui protocol prospectiv de stratificare a riscului în studiul Stenting intracoronar și regim antitrombotic (ISAR). Tiraj 1997;95:2015-2021.
18. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, și colab.: Comparație multicentrică randomizată a -anticoagulației convenționale versus terapia antiplachetă în stentarea coronariană neplanificată și electivă: studiul Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC). Circulation 1998;98:1597-1603.
19. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al; pentru anchetatorii MATTIS: Evaluarea randomizată a anticoagulării versus terapia antiplachetă după implantarea de stent coronarian la pacienții cu risc ridicat: Trial multicentric de aspirină și ticlopidină după stenting intra coronarian (MATTIS). Circulation 1998;98:2126-2132.
20. Love BB, Biller J, Gent M: Efecte hematologice adverse ale ticlopidinei. Prevenire, recunoaștere și management. Drug Saf 1998;19:89-98.
21. Comitetul director CAPRIE: Un studiu randomizat, în orb, a clopidogrelului versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. N Eng J Med 2001;345:494-502.
23. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al; în numele CURE (Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente) Investigatorii studiului: Efectele precoce și tardive ale clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. Circulation 2003;107:966-972.
24. Fox K, Poole-Wilson P, Henderson R și colab.: Tratament intervențional versus conservator pentru pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Lancet 2002;360:743-751.
25. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; pentru studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE) Investigatori: Efectele pretratamentului cu clopidogrel și aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienții supuși intervenției coronare percutanate: studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358:527-533.
26. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT și colab.: Terapie antiplachetă orală dublă timpurie și susținută după intervenția coronariană percutanată: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;288:2411-2420.
27. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM și colab.: Efectul pretratamentului cu clopidogrel înainte de intervenția coronariană percutanată la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST tratați cu fibrinolitice: studiul PCI-CLARITY. JAMA 2005;294: 1224-1232.
28. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM și colab: Adăugarea de clopidogrel la aspirina și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 2005;352:1179-1189.
29. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D și colab.: Dependența de timp a inhibării trombocitelor după o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel într-o cohortă mare, neselectată de candidați pentru intervenția coronariană percutanată. Tiraj 2005;111:2560-2564.
30. Patti G, Colonna G, Pasceri V și colab.: Studiu randomizat privind doza de încărcare mare de clopidogrel pentru reducerea infarctului miocardic periprocedural la pacienții supuși unei intervenții coronare: Rezultatele studiului ARMYDA-2 (Terapia antiplachetară pentru reducerea daunelor miocardice în timpul angioplastiei). Tiraj 2005;111:2099-2106.
31. Cuisset T, Frere C, Quilici J și colab.: Beneficiul unei doze de încărcare de 600 mg de clopidogrel asupra reactivității trombocitelor și a rezultatelor clinice la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST supuși stentului coronarian. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1339-1345.
32. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP și colab: Impactul gradului de inhibare peri-intervențională a trombocitelor după încărcarea cu clopidogrel asupra rezultatului clinic precoce al plasării elective a stentului coronarian. J Am Coll Cardiol 2006;48:1742-1750.
33. Geisler T, Langer H, Wydymus M și colab.: Răspunsul scăzut la clopidogrel este asociat cu rezultatul cardiovascular după implantarea stentului coronarian. Eur Heart J 2006;27: 2420-2425.
34. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al: Reactivitate trombocitară înaltă post-tratament a identificat respondenți scăzuti la terapia antiplachetă duală cu risc crescut de evenimente cardiovascolare recurente după stentarea pentru sindromul coronarian acut. J Thromb Haemost 2006;4: 542-549.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K și colab.: Reactivitatea trombocitelor la pacienți și evenimente recurente poststenting: Rezultatele studiului PREPARE POST-STENTING. J Am Coll Cardiol 2005;46:1820-1826.
36. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A și colab.: Impactul reactivității trombocitelor după administrarea de clopidogrel asupra trombozei stentului cu eluție de medicament. J Am Coll Cardiol 2007;49: 2312-2317.
37. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al: Risc crescut la pacienții cu agregare plachetară mare care primesc terapie cronică cu clopidogrel supuși intervenției coronariene percutanate: Terapia antiplachetă actuală este adecvată? J Am Coll Cardiol 2007;49: 657-666.
38. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Rezistența la clopidogrel este asociată cu risc crescut de evenimente aterotrombotice recurente la pacienții cu infarct miocardic acut. Circulation 2004;109:3171-3175.
39. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, et al: Impactul rezistenței la clopidogrel asupra evenimentelor trombotice după intervenția coronariană percutanată cu stent cu eliberare de medicament. Thromb Res 2009;124:46-51.
40. Buch AN, Singh S, Roy P, et al: Măsurarea rezistenței la aspirină, a răspunsului la clopidogrel și a markerilor post-procedurali ai mionecrozei la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate. Am J Cardiol 2007;99:1518-1522.
41. Cuisset T, Hamilos M, Sarma J și colab.: Relația răspunsului scăzut la clopidogrel evaluat cu testul punct-of-care cu mionecroza periprocedurală la pacienții supuși stentului coronarian electiv pentru angina pectorală stabilă. Am J Cardiol 2008;101:1700-1703.
42. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F și colab: Măsurarea la punctul de îngrijire a răspunsului la clopidogrel prezice rezultatul clinic la pacienții supuși unei intervenții coronare percutanate rezultate ale studiului ARMYDA-PRO (Terapia antiplachetară pentru reducerea daunelor miocardice în timpul angioplastiei-reactivitatea trombocitelor). J Am Coll Cardiol 2008;52:1128-1133.
43. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al: Semnificația prognostică a reactivității trombocitelor post-clopidogrel evaluată printr-un test la punctul de îngrijire asupra evenimentelor trombotice după implantarea stentului cu eluție de medicament. Eur Heart J 2008;29:992-1000.
44. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R și colab.: Moartea cardiovasculară și infarctul miocardic nonfatal la pacienții cu sindrom coronarian acut care primesc stenting coronarian sunt prezise de reactivitatea trombocitară reziduală la ADP detectată printr-un test la punctul de îngrijire: o urmărire de 12 luni. Tiraj 2009;119:237-242.
45. Price MJ, Berger PB, Angiolillo DJ, et al: Evaluarea terapiei individualizate cu clopidogrel după implantarea de stent cu eliberare de medicament la pacienții cu reactivitate trombocitară reziduală ridicată: Design și justificare a studiului GRAVITAS. Am Heart J 2009;157: 818-824.
46. Brandr JT, Payne CD, Wiviott SD și colab: O comparație a dozelor de încărcare de prasugrel și clopidogrel asupra funcției trombocitelor: magnitudinea inhibării trombocitelor este legată de formarea metaboliților activi. Am Heart J 2007;153:66.e9-e16.
47. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.

47a. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057.
48. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, și colab: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: beneficiu precoce numai în timpul tratamentului medical, cu protecție suplimentară în timpul intervenției coronariene percutanate. Tiraj 1999;100:2045-2048.
49. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST . Circulation 2001;104:2767-2771.
50. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ și colab.: Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel : studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006; 295:1531-1538.
51. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Ghid actualizat pentru intervenția coronariană percutanată. Disponibil la: http://www.acc.org/clinical/guideline/percutaneous/update/index.pdf .
52. Stone GW, White HD, Ohman EM și colab: Bivalirudin la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate: o analiză de subgrup din studiul Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage (ACUITY). Lancet 2007;369:907-919.
53. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K și colab.: Heparină nefracționată și heparină cu greutate moleculară mică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: o meta- analiza. Lancet 2000;355:1936-1942.
54. Neri Serneri GG, Gensini GF, Poggesi L și colab.: Efectul heparinei, aspirinei sau alteplazei în reducerea ischemiei miocardice în angina instabilă refractară. Lancet 1990;335: 615-618.
55. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP și colab., pentru eficacitatea și siguranța enoxaparinei subcutanate în grupul de studiu al evenimentelor coronariene non-Q Wave. O comparație a heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracționată pentru boala coronariană instabilă. N Engl J Med 1997;337:447-452.
56. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F și colab.: Studiu randomizat de heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparină) versus heparină nefracționată pentru boala coronariană instabilă: rezultatele unui an ale studiului ESSENCE. Eficacitatea și siguranța enoxaparinei subcutanate în evenimentele coronariene fără undă Q. J Am Coll Cardiol 2000;36:693-698.
57. Bozovich GE, Gurfinkel EP, Antman EM și colab.: Superioritatea enoxaparinei față de heparină nefracționată pentru angina instabilă/infarctul miocardic fără undă Q, indiferent de timpul de tromboplastină parțială activată. Am Heart J 2000;140:637-642.
58. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW și colab.: Evaluare randomizată a siguranței și eficacității enoxaparinei versus heparinei nefracționate la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST care primesc inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa eptifibatidă. Circulation 2003;107:238-244.
59. Blazing MA, de Lemos JA, White HD și colab.: Siguranța și eficacitatea enoxaparinei vs heparinei nefracționate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST care primesc tirofiban și aspirină: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292:55-64.
60. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM și colab.: Enoxaparină vs heparină nefracționată la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă precoce intenționată: Rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY. JAMA 2004;292:45-54.
61. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, și colab: Comparație între fondaparinux și enoxaparin în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2006;354:1464-1476.
62. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al: Influența funcției renale asupra eficacității și siguranței fondaparinuxului în raport cu enoxaparina în sindroamele coronare acute fără supradenivelare de segment ST. Ann Intern Med 2007;147:304-310.
63. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D și colab.: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul 321 al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără denivelări ale segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.
64. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA și colab: Bivalirudin și blocarea provizorie a glicoproteinei IIb/IIIa în comparație cu heparina și blocarea planificată a glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenției coronariene percutanate: studiu randomizat REPLACE-2. JAMA 2003;289:853-863.
65. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J și colab.: Bivalirudin versus heparin nefracționat în timpul intervenției coronariene percutanate. N Engl J Med 2008;359:688-698.
66. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA și colab: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2006;355:2203-2216.
67. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, et al: Clopidogrel pre-tratament în angina stabilă: Pentru toți pacienții > 6 ore înainte de angiografia coronariană electivă sau numai pentru angiografie am selectat pacienții cu câteva minute înainte de PCI? Un studiu randomizat multicentric PRAGA-8. I Eur Heart J 2008;29:1495-1503.
68. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME și colab.: Strategii antitrombotice la pacienții cu acută sindroame coronariene supuse unui tratament invaziv precoce: Rezultate de un an din studiul ACUITY. JAMA 2007;298:2497-2506. 28
69. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW și colab.: Inițierea de rutină în amonte versus utilizarea selectivă amânată a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIa în sindroamele coronariene acute. Proba de cronometrare ACUITY. JAMA 2007;297:591-602.
70. Popma JJ, Weitz J, Bittl JA, et al: Terapia antitrombotică la pacienții supuși angioplastiei coronare. Chest 1998;114:728S-741S.
71. Tolleson TR, O'Shea JC, Bittl JA, et al: Relația dintre anticoagularea cu heparină și rezultatele clinice în intervenția cu stent coronarian. observații din procesul ESPRIT. J Am Coll Cardiol 2003;41:386-393.
72. Blocarea receptorilor pentru glicoproteina trombocitară IIb/IIIa și heparină în doză mică în timpul - revascularizării coronariene percutanate. Investigatorii EPILOG: N Engl J Med 1997;336: 1689-1696.
73. Brener SJ, Moliterno DJ, Lincoff AM, et al: Relația dintre timpul de coagulare activat și complicațiile ischemice sau hemoragice: Analiza a 4 studii clinice randomizate recente de intervenție coronariană percutanată. Tiraj 2004;110:994-998.
74. Montalescot G, White HD, Gallo R și colab.: Enoxaparină versus heparină nefracționată în intervenția coronariană percutanată electivă. N Engl J Med 2006;355:1006-1017.
75. Stettler C, Wandel S, Alleman S, et al: Rezultate asociate cu stenturile cu eluție de droguri și stenturile metalice goale: o meta-analiză de rețea de colaborare. Lancet 2007;370: 937-948.
76. Schomig A, Dibra A, Windecker S, et al: O meta-analiză a 16 studii de stenturi cu eluare de sirolimus versus stenturi cu eluție de paclitaxel la pacienții cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2007;50:1373-1380.
77. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al: Incidența și corelațiile trombozei stent cu eliberare de medicament în practica clinică de rutină: rezultate de 4 ani dintr-un studiu de cohortă amplu cu 2 instituții. J Am Coll Cardiol 2008;52:1134-1140.
78. Eisentein EL, Anstrom KJ, Kong DF și colab.: Utilizarea clopidogrelului și rezultatul clinic pe termen lung vine după implantarea de stent cu eliberare de medicamente. JAMA 2007;297:159-168.
79. Kini AS, Chen VH, Krishnan P, et al: Bolus-doar versus bolus + perfuzie de inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenției coronariene percutanate. Am Heart J 2008;156: 513-519.

CAPITOLUL **29**

Sângerări în sindroamele coronariene acute

Michael W. Tempelhof și Sunil V. Rao

Rata mortalității din cauza bolii coronariene (CHD) în Statele Unite a scăzut cu 40% în ultimele două decenii. [1] Aproximativ jumătate din acest beneficiu de mortalitate este atribuit progreselor în eficacitatea și utilizarea agenților antiplachetari sinergici, a terapiilor anticoagulante și a stratificării riscului invaziv la pacienții cu risc ridicat cu sindrom coronarian acut (SCA; angină instabilă, [UA] infarct miocardic cu elevație a segmentului ST [NSTEMI]). [2-4] Deși această paradigmă în managementul SCA minimizează evenimentele ischemice, crește și riscul de sângerare și necesitatea transfuziei de sânge. [5-8] Analize recente și studii randomizate controlate demonstrează o asociere independentă între complicațiile hemoragice, transfuzii de sânge și rezultate slabe în rândul pacienților cu SCA. [9-13] Strategiile de management care asigură reduceri adecvate ale ischemiei, reducând în același timp riscul de sângerare și nevoia de transfuzie, au, prin urmare, potențialul de a îmbunătăți rezultatele asociate cu SCA. Studiile clinice ale terapiilor antitrombotice asociate cu scăderea complicațiilor hemoragice au demonstrat îmbunătățiri ale supraviețuirii pe termen scurt și pe termen lung. Acest capitol abordează importanța clinică a complicațiilor hemoragice și a transfuziei de sânge asociate cu un SCA. Vor fi discutate ratele evenimentelor de sângerare, asocierile dintre sângerare și rezultatele clinice, cauza sângerării și transfuziei cu rezultate adverse și recomandări pentru gestionarea și prevenirea complicațiilor hemoragice în rândul pacienților cu SCA.

INCIDENTA RAPORTATĂ A COMPLICAȚILOR SÂNGERĂRII

Influența definiției și a strategiilor de tratament

Incidența raportată a evenimentelor hemoragice majore în perioada SCA variază semnificativ între studiile clinice, cu cele mai bune estimări între mai puțin de 1% și 14%. [14-27] Numeroși factori explică discrepanța dintre studii și registre. În prezent, nu există o definiție standard a severității sângerării. În al doilea rând, ratele de sângerare au fost corelat direct cu utilizarea crescută a procedurilor de revascularizare invazivă . Prin urmare, studiile care folosesc o abordare mai conservatoare pot avea rate corespunzatoare mai mici de sângerare observată . Mai mult, studiile clinice de terapii anticoagulante și antiplachetare folosesc diferite combinații de agenți, care pot afecta, de asemenea, rata măsurată de sângerare. [8, 22] Studiile recente, care reprezintă o abordare mai agresivă a tratamentului anti-ischemic (reflectat ca utilizarea concomitentă a mai multor agenți antiplachetari și antitrombină) pot contribui la incidența mai mare raportată a sângerării în timpul unui eveniment SCA. În cele din urmă, diferențele în tendința unui pacient individual de a experimenta un eveniment de sângerare pot contribui, de asemenea, la variația observată în incidența sângerării în timpul unui SCA. [26, 27]

Existența unor definiții multiple de sângerare explică parțial disparitatea incidenței raportate a -complicațiilor hemoragice în rândul pacienților cu SCA. Din punct de vedere istoric, cele două scheme de clasificare a severității sângerării cel mai frecvent utilizate sunt scalele TIMI și GUSTO. [28, 29] Scala GUSTO clasifică sângerarea ca fiind gravă sau care pune viața în pericol, moderată, ușoară sau deloc și definește sângerarea pe baza rezultatelor clinice, cum ar fi compromisul hemodinamic sau -hemoragia intracraniană. În schimb, definiția TIMI clasifică sângerarea ca fiind majoră, minoră, minimă sau deloc și depinde de modificările parametrilor de laborator (hemoglobină sau hematocrit) și nu neapărat de evenimente definite clinic (deși hemoragia intracraniană este considerată o sângerare majoră TIMI). Utilizarea diferitelor definiții ale sângerării în cadrul studiilor poate influența incidența raportată a sângerării (Tabelul 29-1). Definiții suplimentare ale evenimentelor de sângerare adoptă variații [27,30,31] și combinații [32] a schemelor de clasificare GUSTO și TIMI, precum cele dezvoltate în SYNERGY, [25] PURSUIT, [8] și OASIS-5 [20] încercări. Aceste studii au definit în mod unic evenimentele de sângerare cu combinații de constatări clinice și de laborator. Au fost dezvoltate definiții specifice studiului ACS pentru complicațiile hemoragice , cum ar fi cele din FRISC, [33] ESENTA, [23] CURA, [22] și ACUITATE [21] încercări. Variații ale pragurilor de transfuzie, reduceri ale hemoglobinei și întreruperea tratamentului

TABELUL 29—1 Eșantion de definiții ale sângerării în cadrul studiilor clinice privind sindromul coronarian acut sau intervenția coronariană percutanată

Proces	Pacient Populația	Intervenție	Definiție de sângerare
SINERGIE	NSTE-ACS	Enoxaparină vs. heparină	TIMI & GUSTO
URMĂRIRE	NSTE-ACS	Eptifibatidă/heparină vs. heparină	TIMI & GUSTO
VINDECA	NSTE-ACS	Aspirina vs aspirină plus clopidogrel	**Sângerare majoră** · Amenințător de viață (fatal, intracranian, care necesită intervenție chirurgicală, duce la hipotensiune arterială, scăderea Hgb > 5 g/dL sau necesar > 4 unități de sânge) · Alte episoade de sângerare majore (care necesită transfuzie de 2 sau 3 unități, intraoculară) **Sângerare minoră** · A dus la întreruperea medicamentului de studiu
GUSTO IIb	NSTE-ACS	Hirudin vs. heparină	BUCURIE
OASIS-2	NSTE-ACS	Hirudin vs. heparină	**Sângerare majoră** • Pune viața în pericol (fatal, intracranian, care necesită intervenție chirurgicală sau > 4 unități de expansoare de sânge sau plasmă) • Alte episoade de sângerare majore (care necesită transfuzie a 2 sau 3 unități de celule roșii din sânge sau sânge integral echivalent sau considerate a fi invalidante) • Toate celelalte evenimente hemoragice clasificate drept minore
OASIS-5	NSTE-ACS	Fondaparinux vs. enoxaparină	**Sângerare majoră** · Fatal, intracranian, retroperitoneal, intraocular care duce la pierderea vederii · Scăderea Hgb > 3 g/dL ajustată pentru transfuzie · Transfuzie a 2 unități de globule roșii sau sânge integral echivalent **Sângerare minoră** · Orice altă sângerare semnificativă din punct de vedere clinic care nu întrunește criteriile majore care duce la întreruperea medicamentului studiat, intervenția chirurgicală sau transfuzia a 1 unitate de sânge
ACUITATE	NSTE-ACS	Bivalirudină în monoterapie vs. heparină sau enoxaparină plus GP IIb/IIIa vs. bivalirudin plus GP IIb/IIIa	**Sângerare majoră** · Sângerare intracraniană sau intraoculară, hemoragie la locul de acces care necesită intervenție, hematom cu diametrul de cel puțin 5 cm, o reducere a nivelului de hemoglobină cu cel puțin 4 g/dL fără o sursă de sângerare evidentă sau cel puțin 3 g/dL cu o astfel de sursă, reoperație pentru sângerare sau transfuzia unui produs sanguin
CRUCIADĂ	NSTE-ACS	Transfuzie de sânge	**Sângerare majoră** • O scădere absolută a concentrației hematocritului cu 12% față de valoarea inițială, hemoragie intracraniană, sângerare retroperitoneală sau o transfuzie RBC din cauza sângerării
GRAȚIE	NSTE-ACS		• Sângerare care pune viața în pericol, care necesită o transfuzie de > 2 unități de RBC, care determină o scădere a hematocritului de > 10%, care apare intracerebral sau duc la accident vascular cerebral sau deces
TRITON TIMI 38	NSTE-ACS		· Categoria de sângerare care pune viața în pericol, definită ca un eveniment de sângerare major TIMI care este fatal, duce la hipotensiune care necesită tratament cu agenți inotropi intravenosi, necesită intervenție chirurgicală pentru sângerare în curs, necesită transfuzia a 4 sau mai multe unități de sânge (sânge integral sau eritrocite) pe o perioadă de 48 de ore.
PLATON	NSTE-ACS		· Evenimente combinate de sângerare majore și care pun viața în pericol, definite ca sângerare fatală, sângerare intracraniană, sângerare intrapericardică cu tamponare cardiacă, șoc hipovolemic sau hipotensiune arterială severă din cauza sângerării și care necesită presori sau intervenții chirurgicale, o scădere a nivelului de hemoglobină de 5,0 g/dl sau mai mult la necesarul de transfuzii de RBC sau cel puțin 4 unități de RBC. O altă sângerare majoră a fost definită ca sângerare care a dus la dizabilitate semnificativă clinic sau sângerare fie asociată cu o scădere a nivelului hemoglobinei de cel puțin 3 g/dL, dar mai puțin de 5 g/dL sau care necesită transfuzie de 2 până la 3 unități de eritrocite. **Sângerare minoră** · Orice sângerare care necesită intervenție medicală, dar care nu îndeplinește criteriile pentru

NSTE-ACS, sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST; GUSTO, Utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic (a se vedea textul pentru definiție).

Adaptat de la Rao SV, Eikelboom JA, și colab: Probleme de sângerare și transfuzie de sânge la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Eur Heart J 2007;28:1193-1204.

regimurile definesc în mod unic evenimentele de sângerare printre aceste studii. De exemplu, în studiul CURE, Yusuf și colegii [22] au raportat sângerare majoră ca orice eveniment care pune viața în pericol care duce la hipotensiune arterială sau necesită mai mult de 4 unități de globule roșii (RBC) și sângerare minoră ca orice pierdere de sânge care a dus la întreruperea medicamentului de studiu. Anchetatorii studiului ACUITY au inclus sângerare la locul de acces care a necesitat intervenție, hematom mai mare de 5 cm în diametru și reoperație pentru tratamentul sângerării în criteriile lor specifice studiului pentru definirea unui eveniment hemoragic major. [21] Au fost finalizate studii recente care evaluează riscurile de sângerare asociate cu noi agenți antiplaci , prasugrel și ticagrelor. În Evaluarea prasugrelului, Studiul TRITON TIMI 38 a utilizat schema anterioară de risc de sângerare TIMI cu clasificare suplimentară a evenimentelor de sângerare care amenință viața, care a fost definită ca un eveniment hemoragic major TIMI care este fatal, duce la hipotensiune care necesită tratament cu agenți inotropi intravenosi, necesită intervenție chirurgicală pentru transfuzarea continuă a sângelui sau a patru unități necesare sânge sau eritrocite împachetate) pe o perioadă de 48 de ore sau este o hemoragie intracraniană simptomatică (ICH) (vezi Tabelul 29-1). [34] Ticagrelor, un inhibitor reversibil al receptorului P2Y 12 (P2Y12) cuplat cu proteina G purinergică, a fost studiat în studiul PLATO, care a folosit încă o altă sângerare specifică studiului ACS.

 schema de clasificare (vezi Tabelul 29-1).[35] Definiția folosită în acest studiu a fost mult mai largă decât în studiul TRITON TIMI 38 și, astfel, a condus la rate mai mari raportate de sângerare majoră. Încorporarea TIMI cu scalele de sângerare GUSTO și existența altor definiții ale evenimentelor hemoragice specifice studiului exclud capacitatea de a compara ratele de complicații ale sângerării în cadrul studiilor SCA și de a determina o estimare unică a incidenței complicațiilor hemoragice în rândul pacienților cu SCA.

Au fost evaluate și aprobate mai multe scheme de tratament pentru gestionarea SCA. Estimarea incidenței sângerării este, prin urmare, confundată de variabilitatea terapiilor farmacologice utilizate în literatura de specialitate SCA. Adăugarea unui nou regim antiplachetar (clopidogrel și aspirină) pentru tratamentul SCA în studiul CURE a fost asociată cu reduceri ale evenimentelor ischemice (risc relativ [RR] cu clopidogrel în comparație cu placebo, 0,80; interval de încredere [IC] 95%, 0,72-0,001) , $P <$ 0,0001; sângerare (3,7% în grupul clopidogrel vs. 2,7% în grupul placebo; RR, 1,38; P = 0,001).[22] Studiul ACUITY a evidențiat importanța adăugării terapiei antitrombotice la terapia antiplachetă ca componentă a algoritmului de management al SCA. Administrarea de bivalirudină în monoterapie în comparație cu heparină plus un inhibitor al glicoproteinei (GP) IIb/IIIa pentru pacientul cu SCA în studiul ACUITY a fost asociată cu reduceri ale evenimentelor hemoragice majore la 30 de zile (3,0% vs. 5,7%; RR, 0,53; 95% CI, 0,6; P-0,6; P- 0,0,43 demonstrat) neinferioritatea bivalirudinei față de heparină plus un inhibitor GP IIb/IIIa în raport cu rezultatele ischemice.

O altă problemă majoră este variația în utilizarea stratificării riscului invaziv în studiile ACS. De exemplu, studiul CURE a inclus pacienți care au fost gestionați medical, precum și cei care au suferit intervenție coronariană percutanată (PCI) și bypass coronarian (CABG). În schimb, studiul TRITON TIMI 38 a fost conceput special ca un studiu care a inclus pacienți supuși PCI; foarte puțini pacienți au fost supuși CABG sau au primit numai terapie medicală. În mod similar, studiul ACUITY a inclus și pacienți care au suferit o stratificare foarte rapidă a riscului invaziv. Diferențele în utilizarea procedurilor invazive pot avea un impact mare asupra riscului de sângerare și asupra raportării ulterioare a evenimentelor hemoragice. Prin urmare, aplicabilitatea studiilor ACUITY, CURE și similare care au evaluat adăugarea de noi agenți farmacologici în algoritmul de gestionare a ACS trebuie luată în considerare cu atenție.

Prognoză

Mai multe studii descriu o asociere între sângerare (indiferent de definiție) în populația SCA și rezultate adverse, inclusiv deces, accident vascular cerebral, infarct miocardic (IM) și revascularizare neplanificată (vezi Tabelul 29-1).[9,10,20,21,27,31,36] De exemplu, Moscucci și colegii au examinat registrul GRACE a 24.045 de pacienți cu SCA (inclusiv UA, NSTEMI și infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST [STEMI]) și au găsit o asociere între sângerarea majoră GRACE și creșterea mortalității în spital.[27] În mod similar, o analiză a lui Rao și colegii,[9] au examinat 26452 de pacienți cu SCA înrolați în studiile PURSUIT, PARAGON B și GUSTO IIb și au demonstrat o creștere treptată a riscului între severitatea sângerării și moartea la 30 de zile și la 6 luni. În concordanță cu aceste studii, studii recente ale lui Eikelboom și colegii,[10] Manoukian și colegii,[37] și Segev și colegii,[31] descriu o asociere semnificativă între diferite definiții ale sângerării majore la pacienții cu SCA și rezultate adverse pe termen scurt și lung, inclusiv accident vascular cerebral și tromboza stent.

Doar un studiu publicat a comparat direct semnificația prognostică a diferitelor definiții ale sângerării. Rao și colegii săi au examinat 15898 de pacienți din două studii clinice cu pacienți cu SCA care au folosit atât definițiile GUSTO, cât și TIMI ale sângerării pentru a clasifica severitatea complicațiilor hemoragice.[9] Când a fost aplicată separat, fiecare scală a identificat pacienții ca având un eveniment de sângerare care a fost ratat de cealaltă scală. În plus, atât sângerarea GUSTO, cât și TIMI au fost asociate cu un risc crescut de deces la 30 de zile sau IM atunci când au fost examinate separat. Când ambele definiții au fost incluse în același model, creșterea severității sângerării GUSTO a fost asociată cu o creștere treptată a riscului ajustat de deces sau IM, în timp ce sângerarea TIMI nu s-a corelat cu prognosticul. Pe baza acestor date, sângerarea definită de evenimentele clinice este probabil mai importantă în termeni de prognostic, decât hemoragia definită exclusiv pe baza reducerilor concentrației de hemoglobină.[9]

O problemă care merită remarcată este includerea transfuziei de sânge ca parte a definiției sângerării în multe studii. Administrarea unei transfuzii este un eveniment clinic discret, documentat, care este ușor de surprins. Datele sugerează că aproximativ 5% până la 10% dintre pacienții cu SCA primesc transfuzii de sânge, iar utilizarea transfuziilor este mai mare în Statele Unite decât în alte țări.[12,38] Utilizarea „adecvată" a administrării transfuziei de sânge este foarte subiectivă din cauza lipsei de date definitive privind declanșatorii transfuziei la pacienții cu boală coronariană[39]; prin urmare, transfuzia poate determina relația dintre sângerare și rezultate adverse. Trei studii observaționale mari au găsit o asociere între transfuzie și mortalitatea pe termen scurt la pacienții cu SCA.[11,12,40] Yang și colegii săi au analizat datele de la 74.271 de pacienți cu SCA și au găsit o asociere semnificativă între transfuzia de sânge și mortalitatea în spital.[12] Wu și colegii săi au analizat 78.974 de pacienți vârstnici cu IM acut și au descoperit că transfuzia de sânge a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de deces la 30 de zile în rândul pacienților al căror hematocrit inițial a fost mai mare de 33%.[40] Rao și colegii săi au examinat 24.111 pacienți cu SCA cu NSTE (fără supradenivelare a ST) și au descoperit că transfuzia de sânge a fost asociată cu un risc semnificativ mai mare de mortalitate la 30 de zile dacă hematocritul nadir era mai mare de 24%.[11] Ultimele două studii evidențiază controversa privind definirea unui prag de hematocrit pentru administrarea de produse sanguine la pacienții cu boală cardiacă ischemică. În termeni practici, ambele studii subliniază conceptul că transfuzia de sânge agresivă este asociată cu rezultate clinice mai proaste. În discuție este punctul de inflexiune în care prejudiciul devine manifest. Până când sunt disponibile alte date randomizate, pare rezonabil să se transfuzeze pacienții cu SCA numai dacă hemoglobina lor este sub 8 g/dL sau hematocritul lor este sub 24% (în absența durerii în piept sau a sângerării active), conform recomandărilor actuale ale Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă (ACC/AHA) și ale Societății Europene de Cardiologie (ESC). Întrucât ghidurile de practică învechite care susțin administrarea liberală a produselor sanguine la pacienții cu SCA cu un hematocrit mai mic de 24% ar putea să nu fie atât de benigne pe cât se credea anterior, pare rezonabil să se concluzioneze, în plus, că utilizarea de rutină a transfuziei pentru a menține nivelurile arbitrare de hemoglobină la pacienții asimptomatici ar trebui probabil evitată.

MECANISME DE SANGARE ȘI MORTALITATE CREȘTĂ

În ciuda asocierii puternice dintre sângerare și evenimentele ischemice adverse, cauzalitatea directă a complicațiilor hemoragice și a evenimentelor ischemice adverse rămâne incertă. Tabelul 29-2 rezumă mecanismele presupuse care pot explica asocierea dintre complicațiile hemoragice și mortalitatea și morbiditatea ulterioară pe termen scurt și lung. Aproximativ 15% până la 40% din spitalizările pacienților cu SCA sunt complicate de anemie.[41,42] Anemia, definită de lume

TABELUL 29—2 (Strategii pentru a minimiza riscul de sângerare în timpul terapiei pentru sindroamele coronariene acute

Strategii de acces vascular	Strategii farmacologice
Abordarea arterei radiale Fluoroscopia capului femural înainte de accesul arterial femural	**Terapii antiagregante plachetare** Doză mai mică de aspirină (pe termen lung) Așteptați 5-7 zile după administrarea clopidogrelului înainte de operația de bypass. Așteptați 7 zile după administrarea de prasugrel înainte de operația de bypass Evitați prasugrelul la pacienții cu vârsta > 75 de ani, cu greutatea < 60 kg sau cu accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu anterior Dozarea adecvată a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa epurate pe cale renală **Terapii cu antitrombină** Dozarea adecvată a heparinei nefracționate și a heparinei cu greutate moleculară mică Utilizarea fondaparinuxului la pacienții supuși tratamentului medical Utilizarea bivalirudinei la pacienții supuși ICP

Organizația Sănătății (OMS), ca o hemoglobină mai mică de 13 g/dL, este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare adverse majore și al mortalității la pacienții din spectrul SCA. [42, 43] Fiziopatologia care stă la baza rezultatelor slabe la pacienții cu SCA anemici poate fi explicată prin combinația dintre livrarea redusă de oxigen către miocardul deja hipoxic și cererea mare de oxigen miocardic secundar creșterilor compensatorii ale frecvenței cardiace și ale volumului stroke. [44, 45]

Consumul normal de oxigen din țesutul miocardic nehipoxic și extracția de oxigen sunt relativ constante la hemoglobinele (Hgb) mai mari de 7 g/dL. În prezența obstrucției arterei coronare, totuși, ischemia a fost documentată cu anemie ușoară (Hgb < 10,0 g/dL). [46] Anemia ușoară reduce vâscozitatea sângelui, scade conținutul de oxigen din sânge și reduce postsarcina. Livrarea de oxigen către miocardul hipoxic este în mod normal sporită de un răspuns vasodilatator coronar compensator. Vasele coronare stenotice sunt lipsite de răspunsul vasodilatator și, prin urmare, creșterile compensatorii ale frecvenței cardiace și ale contractilității miocardice sunt folosite pentru a menține cerințele sistemice de oxigen.

Sângerarea poate agrava ischemia miocardică la pacientul cu SCA prin inducerea unei anemii ușoare și a unei stări de hipoperfuzie tisulară . Starea ulterioară, compensatorie a tahicardiei și a contractilității miocardice suprareglate are ca rezultat o disparitate deleterioară a ofertei și cererii de oxigen la nivelul miocardului. [42] Odată ce sângerarea duce la anemie, pacientul cu SCA continuă să prezinte un risc de răspuns la doză pentru evenimente ischemice ulterioare. Evenimentele de sângerare pot precipita, de asemenea, evenimente ischemice recurente prin potențarea răspunsului inflamator prin activarea cascadelor de trombocite și coagulare.

Pacienții cu SCA care prezintă complicații majore ale sângerării - sunt supuși întreruperii terapiilor antiplachetare și antitrombotice. Spencer și colegii de muncă [26] ipoteza că întreruperea prematură a acestor terapii oferă un mecanism potențial prin care sângerarea majoră este asociată cu rezultate ischemice crescute la pacienții supuși unui SCA. Analizând baza de date GRACE a pacienților cu SCA care au suferit sângerări majore (*n* = 506) în 2 zile de la internare, Spencer și colegii au comparat această populație de pacienți cu pacienții cu SCA care nu au sângerat în timpul spitalizării. Pacienții cu SCA cu sângerare au fost mai puțin probabil să fi primit aspirină, tienopiridine, heparină nefracționată (HNF) sau heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) după prima zi de spitalizare. Apreciind eficacitatea dovedită a acestor terapii pentru prevenirea evenimentelor ischemice recurente, se așteaptă ca întreruperea acestor agenți să aibă rezultate adverse. Foarte important, ratele mortalității în rândul pacienților cu SCA care au prezentat un eveniment hemoragic major au fost mai mari dacă aspirina (odds ratio [OR], 7,55; 95% CI, 4,43-12,88), tienopiridine (OR, 8,91; 95% CI, 4,39-18,12, OR, 95% H (OR) și 91FH (OR) 1.09-3.36) au fost întrerupte, în comparație cu pacienții cu SCA care au prezentat un eveniment hemoragic major, dar au continuat terapia cu acești agenți. Aceste date sunt coroborate printr-o analiză a pacienților cu SCA înscriși în registrul PREMIER, care a arătat o asociere între sângerarea în spital și utilizarea mai scăzută a aspirinei și tienopiridinei la externare. [47] Pacienții care au experimentat un eveniment hemoragic major au avut mai puține șanse de a relua terapia antiplachetă dublă până la 1 an după spitalizarea lor inițială (Fig. 29-1). Aceste date pot explica asocierea dintre sângerarea majoră și un risc crescut de tromboză a stentului. [48]

După cum sa menționat, studiile observaționale sugerează o asociere între transfuzia de sânge și rezultatele adverse la populația cu SCA. Studiile mecaniciste au arătat că transfuzia de celule roșii, în mod paradoxal, nu îmbunătățește livrarea de oxigen. Sângele stocat se caracterizează printr-o afinitate crescută pentru oxigen din cauza nivelurilor scăzute de 2,3-DPG. [8, 49] În plus, eritrocite stocate au modificări ale morfologiei și proprietăților lor de adeziune, despre care mulți speculează că crește riscul de ocluzie a vaselor. [50-53] Oxidul nitric (NO), cel mai puternic vasodilatator , este, de asemenea, epuizat în eritrocite stocate. [54] Oxidul nitric este esențial pentru absorbția oxigenului în țesuturi. [55] Absența NO duce la vasoconstricție, agregare trombocitară și livrare ineficientă de oxigen. [51] Efectele sinergice ale afinității mari pentru oxigen și ale administrării ineficiente de oxigen pot explica, parțial, rezultatele mai rele în rândul pacienților cu SCA transfuzați.

PREVENIRE

Dezvoltarea de terapii antiplachetare și antitrombotice din ce în ce mai eficiente și progrese în domeniul coronarian

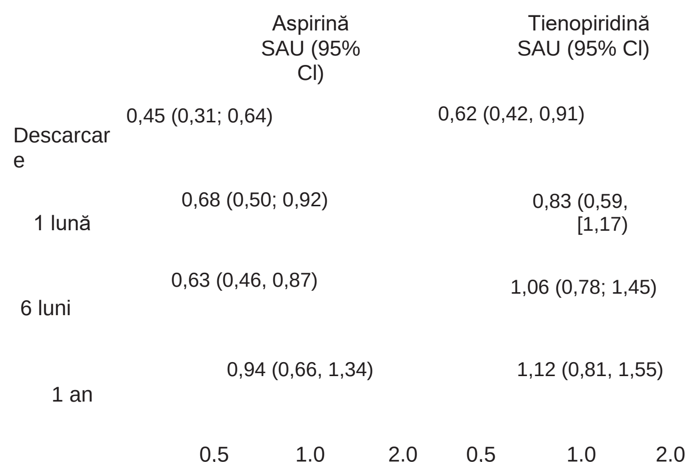


FIGURA 29-1 Asocierea dintre hemoragia majoră în spital și aderența pe termen lung la aspirină și clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. *(Adaptat de la Wang TY, Xiao L, Alexander KP și colab: Utilizarea terapiei antiplachetare după externare în rândul pacienților cu infarct miocardic acut cu sângerare în spital. Circulation 2008;118:2139-2145).*

 de intervenții au condus la îmbunătățiri dramatice ale rezultatelor ischemice pentru pacientul cu SCA. Un algoritm optim de gestionare a SCA maximizează beneficiul anticoagulant al agenților farmacologici, utilizează intervenția coronariană atunci când este indicat, minimizând în același timp riscurile de sângerare. Studiile recente au corelat reducerile evenimentelor de sângerare cu îmbunătățiri ale rezultatelor decesului, IM și accident vascular cerebral. [20,21,56] Reducerea complicațiilor hemoragice a devenit, prin urmare, o prioritate în managementul SCA. Înainte de inițierea - tratamentului antitrombotic, trebuie efectuată o evaluare a riscului de sângerare. Studiile au constatat în mod constant că vârsta înaintată, sexul feminin, greutatea corporală mai ușoară și insuficiența renală sunt asociate cu un risc crescut de complicații hemoragice. [13,27,37] Nikolsky și colegii au folosit datele din studiul REPLACE-2 privind PCI urgent sau electivă pentru a dezvolta un scor de risc, [57] dar acest scor a avut o capacitate discriminatorie slabă și a inclus variabile de tratament limitând utilitatea sa în ghidarea terapiei. Subherwal și colegii săi au folosit registrul CRUSADE 29 pentru a dezvolta un instrument de stratificare a riscului de sângerare care poate oferi o estimare a riscului de sângerare în spital pe baza variabilelor de bază. [58] Instrumentul este disponibil și online (http://www.crusadebleedingscore.org) și poate fi util în direcționarea terapiei, deși acest lucru trebuie evaluat prospectiv.

Strategiile stabilite de management al SCA asociate cu riscuri de sângerare reduse sunt rezumate în Tabelul 29-2 . Acestea includ mijloace alternative de acces vascular pentru intervenția coronariană, dozarea judicioasă a terapiilor antitrombotice și utilizarea agenților farmacologici antitrombotici care sunt asociați cu riscuri mai mici de sângerare. Antiagularea agresivă și terapia antiplachetă, în special cu utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa, s-a dovedit a fi asociată cu un risc de complicații la nivelul locului de acces transfemural de până la 10%. [36,59-61] O atenție deosebită acordată arteriotomiei femurale prin utilizarea fluoroscopiei capului femural poate reduce complicațiile la locul de acces . [62] O alternativă este utilizarea arterei radiale pentru ICP, care este asociată cu o reducere substanțială a sângerării și a complicațiilor vasculare. [63] Important este că această reducere a complicațiilor pare să fie consistentă chiar și în comparație cu o abordare arterială femurală cu dispozitive de închidere vasculară. [64] O meta-analiză recentă a studiilor randomizate care a inclus mai mult de 7000 de pacienți a demonstrat o asociere puternică între abordarea radială și scăderea complicațiilor vasculare. [65] Aceste date sunt susținute în continuare de un studiu a peste 590.000 de proceduri în Registrul Național de Date Cardiovasculare care a arătat o asociere între abordarea radială și scăderea sângerării sau complicațiile vasculare fără niciun compromis în succesul procedurii. [66] Nu se știe dacă această reducere a sângerării este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită – un singur registru de centru a arătat o asociere, [67] în timp ce o meta-analiză a studiilor randomizate nu a făcut-o. [65]

Pe lângă accesul vascular, administrarea și dozarea inadecvată a terapiei antitrombotice, antiplachetare și cu inhibitori ai GP IIb/IIIa au fost implicate ca o cauză prevenibilă a sângerării la pacienții cu SCA. [68] O revizuire recentă a administrării medicamentelor din registrul CRUSADE a mai mult de 140.000 de pacienți cu SCA a raportat că 42% dintre pacienți au primit cel puțin o doză în exces de agent antitrombotic în timpul spitalizării. [69] Dozarea în exces a unui agent antitrombotic a fost direct asociată cu rate crescute de sângerare și durata prelungită a spitalizării. Factorii de risc pentru administrarea de doze excesive de inhibitori de HNF, HBPM sau GP IIb/IIIa au inclus vârstnici, femei, greutate corporală mică, diabet și insuficiență cardiacă. Autorii raportează că 15% dintre evenimentele hemoragice majore la pacienții cu SCA pot fi prevenite cu o evaluare adecvată a riscului de sângerare și o administrare adecvată a - agenților anticoagulanti. La femei, doza excesivă poate reprezenta până la 25% din riscul de sângerare. [68] În acest context, este - important să se ajusteze cu atenție dozele de agenți eliminați renal, cum ar fi eptifibatida și HBPM, la pacienții cu insuficiență renală ; dozarea HNF intravenoasă trebuie să fie bazată pe greutate, iar valorile apt trebuie menținute în intervalul de 50 până la 70 de secunde. [70]

Administrarea de aspirină și clopidogrel la pacienții cu SCA este eficientă și susținută de ghidurile publicate. [70] Cu toate acestea, creșterea absolută a sângerărilor majore este cu 1% mai mare în cazul terapiei antiplachetare duale, comparativ cu aspirina în monoterapie. [22] Riscul de sângerare poate fi redus prin scăderea dozei de aspirină. Într-o analiză post-hoc a 12.562 de pacienți cu SCA înrolați în studiul CURE, Peters și colegii [71] au descris o incidență crescută a sângerărilor majore asociată direct cu doza de aspirină (aspirina în monoterapie: doză 100 mg, 1,9%; 101-199 mg, 2,8%; = 200,00 mg *aspirina* , 2,8%; clopidogrel: doză 100 mg, 3,0%, 200 mg, 4,9 % ; Nu a existat un efect semnificativ al dozei de aspirină asupra eficacității. Recent, au fost prezentate rezultatele studiului CURRENT-OASIS 7. [72] Acest studiu a comparat doza mare (600 mg, urmată de 150 mg pe zi timp de 7 zile) cu doza standard (300 mg urmată de 75 mg pe zi) clopidogrel și cu doză mare versus cu doză mică (300-325 mg pe zi vs. 75-100 mg pe zi). La 30 de zile, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța între strategiile cu doză mare și cea cu doză mică de aspirina. Efectul dozei de aspirină asupra siguranței după 30 de zile nu a fost evaluat în studiul CURRENT și până când sunt disponibile date suplimentare, pare rezonabil să se utilizeze doze mai mici de aspirină la 30 de zile după un eveniment SCA pentru a minimiza riscul de sângerare. [73]

Riscul major de sângerare în cazul utilizării acute a clopidogrelului este riscul asociat cu intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Deoarece clopidogrelul asigură inhibarea ireversibilă a receptorului P2Y12, efectul său antiplachetar este inversat numai atunci când sunt generate noi trombocite. Prin urmare, studiile au indicat un risc crescut de sângerare chirurgicală dacă CABG este efectuată în decurs de 5 zile de la terapia cu clopidogrel. [74] Pentru a minimiza acest risc, este rezonabil să așteptați 5 până la 7 zile după întreruperea tratamentului cu clopidogrel înainte de a continua cu operația de bypass; important, nu pare să existe un risc de evenimente ischemice crescute în această perioadă de așteptare. [74]

Alte două strategii antiplachetare merită menționate. Prasugrel, o tienopiridină care asigură o inhibare mai mare a agregării plachetare în comparație cu clopidogrel, a fost evaluată în studiul TRITON TIMI 38. [34] Acest studiu a demonstrat că o strategie de prasugrel plus aspirină a redus incidența combinată a accidentului vascular cerebral, a infarctului miocardic și a decesului cu 20% la 450 de zile de urmărire, comparativ cu o strategie de clopidogrel plus aspirină la pacienții cu SCA supuși ICP. A existat, totuși, o creștere semnificativă a sângerării majore TIMI, inclusiv a sângerării fatale. Au fost identificate trei subgrupuri la care prasugrel nu a beneficiat, dar a existat un risc crescut de sângerare - pacienți cu vârsta mai mare de 75 de ani, pacienți cu o greutate mai mică de 60 kg și pacienți cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT). Ticagrelor, un inhibitor reversibil al P2Y12, asigură, de asemenea, o inhibare mai mare a trombocitelor decât clopidogrelul. În studiul PLATO, ticagrelor plus aspirină a fost, de asemenea, mai eficient decât clopidogrel plus aspirină la pacienții cu SCA. [35] În ciuda acestei eficacități mai mari, nu a existat o creștere a sângerării majore generale și o reducere semnificativă a sângerării asociate CABG. Acest lucru se datorează probabil naturii reversibile a inhibării P2Y12 a ticagrelorului. Important este că a existat o creștere a sângerărilor majore non-CABG în rândul pacienților cărora li sa administrat ticagrelor, comparativ cu cei cărora li s-a atribuit clopidogrel, demonstrând că există întotdeauna un compromis între potența mai mare a terapiei antitrombotice și riscul crescut de sângerare.

Studii recente cu doi medicamente anticoagulante, bivalirudin [75] și fondaparinux [20] au examinat strategii farmacologice mai noi pentru a reduce sângerarea. Bivalirudin este un inhibitor specific și direct al trombinei cu un timp de înjumătățire de 25 de minute. Este

aprobat în prezent în Statele Unite pentru tratamentul pacienților cu angină instabilă supuși angioplastiei cu balon și pentru pacienții cărora li se efectuează ICP electivă sau urgentă. [76] Studiul REPLACE-2 a atribuit 6010 pacienți supuși ICP urgent sau electiv să primească HNF cu inhibitor planificat GP IIb/IIIa sau bivalirudină cu utilizarea provizorie a unui inhibitor GP IIb/IIIa administrat pentru complicații angiografice. [30] Criteriul final compus, de 30 de zile, nu a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește obiectivul primar cvadruplu de deces, IM, revascularizare a vasului țintă sau sângerare majoră între grupurile de studiu. Acest lucru a fost determinat de o reducere semnificativă statistic cu 40% a riscului relativ de sângerare majoră la pacienții cărora li sa administrat bivalirudină. Deși nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea la 12 luni între brațe, a fost apreciată o tendință către o mortalitate mai scăzută la 1 an în brațul cu bivalirudină. Autorii au speculat că această tendință poate fi explicată prin ratele mai mici de sângerare în spital. Dacă aceste date sunt aplicabile populației de pacienți cu SCA NSTE a fost studiat în studiul ACUITY. [75] ACUITY a repartizat 13.819 pacienți cu SCA cu risc moderat până la înalt la unul dintre cele trei brațe de tratament: heparină (HNF sau enoxaparină) cu inhibitor GP IIb/IIIa, bivalirudină cu inhibitor GP IIb/IIIa sau bivalirudină în monoterapie (cu utilizarea provizorie a unui inhibitor GP IIb/IIIa). Obiectivul principal a fost beneficiul clinic net la 30 de zile, care a constat în deces, IM, revascularizare determinată de ischemie sau sângerare majoră non-CABG (definită diferit de REPLACE-2). Strategia cu bivalirudină în monoterapie a fost superioară celorlalte două brațe (heparină/enoxaparină plus GP IIb/IIIa: 11,7%; bivalirudină plus GP IIb/IIIa: 11,8%; bivalirudină singură: 10,1%; $P < 0{,}001$). Din nou, nu au existat diferențe semnificative în ratele de deces, IM sau revascularizare între cele trei brațe, dar a existat o reducere substanțială a sângerării majore ACUITY în rândul pacienților alocați strategiei de bivalirudină în monoterapie. Urmărirea de un an a demonstrat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește mortalitatea între grupuri. [75]

Un alt agent care a fost studiat în cadrul SCA cu accent pe reducerea sângerării este fondaparinux. Fondaparinux este un inhibitor indirect al factorului Xa cu un timp de înjumătățire plasmatică de 17 până la 21 de ore. Studiul OASIS-5 a randomizat 20.078 de pacienți cu SCA pentru a primi fondaparinux sau enoxaparină timp de 6 zile. [20] Rezultatul primar al IM, ischemiei refractare sau decesul la 9 zile nu a fost diferit statistic între brațele de studiu (5,8 vs. 5,7%; hazard ratio [HR], 1,01; 95% CI, 0,90-1,13). A existat, totuși, o rată semnificativ mai mică de sângerare majoră (definită în mod unic în acest studiu) la 9 zile la pacienții tratați cu fondaparinux comparativ cu enoxaparină (2,2 vs. 4,1%; HR, 0,52; 95% CI, 0,44-0,61). La 30 de zile de urmărire, a existat o reducere semnificativă statistic cu 17% a mortalității la 30 de zile în rândul pacienților tratați cu fondaparinux față de enoxaparină (2,9 vs. 3,5%; HR, 0,83; 95% CI, 0,71-0,97). Beneficiul de supraviețuire asociat cu fondaparinux a rămas evident în perioada de urmărire de 180 de zile. Pacienții care au suferit sângerări (în ambele brațe de tratament) au reprezentat cea mai mare parte a diferenței de mortalitate. OASIS-5 este singurul studiu care arată că o strategie asociată cu reducerea riscului de sângerare este, de asemenea, asociată cu o supraviețuire îmbunătățită. A existat, totuși, un pericol asociat cu utilizarea fondaparinux în rândul pacienților cărora li s-a efectuat PCI în OASIS-5. Incidența trombului legat de cateter a fost mai mare în rândul pacienților alocați la fondaparinux în comparație cu cei alocați la enoxaparină (1,3% vs. 0,2%), necesitând o modificare a protocolului care a impus adăugarea de HNF în timpul PCI la pacienții tratați cu fondaparinux supuși intervenției coronariene. Doza adecvată de HNF care ar trebui adăugată la fondaparinux pentru a preveni trombul cateterului nu este cunoscută. Având în vedere această limitare, pare rezonabil ca fondaparinux să nu fie singurul anticoagulant utilizat la pacienții cu SCA supuși PCI.

Progresele în managementul SCA din ultimele două decenii au condus la îmbunătățiri dramatice ale rezultatelor ischemice . Cu toate acestea, acest beneficiu anti-ischemic este asociat cu un risc crescut concomitent de sângerare și transfuzie de sânge . Variabilitatea definițiilor de sângerare în cadrul studiilor clinice face dificilă compararea riscurilor diferitelor terapii; cu toate acestea, este evident că există o asociere între sângerare și transfuzie de sânge și un risc crescut de evenimente adverse, inclusiv deces, IM și accident vascular cerebral. Având în vedere această relație și că terapiile bazate pe dovezi sunt adesea întrerupte la pacienții care dezvoltă complicații hemoragice, prevenirea sângerării pare a fi o abordare prudentă. Pacienții cu risc crescut de complicații hemoragice, cum ar fi vârstnicii, femeile și cei cu disfuncție renală, trebuie identificați ca necesită strategii pentru a minimiza riscul de sângerare. Atunci când se utilizează o strategie invazivă, trebuie luată în considerare utilizarea abordului arterei radiale. În plus, este esențială dozarea atentă a terapiilor antitrombotice și antiplachetare. S-a demonstrat că agenții studiați recent, cum ar fi bivalirudin și fondaparinux, reduc complicațiile ischemice, reducând în același timp riscul de sângerare. La pacienții tratați cu clopidogrel înainte de CABG electiv, este posibil să așteptați 5 până la 7 zile înainte de a continua. Pentru prasugrel, este indicat să se evite utilizarea lui la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, la pacienții cu o greutate mai mică de 60 kg și la cei cu accident vascular cerebral anterior sau AIT și este imperativ să se amâne intervenția chirurgicală mai mult de 5 până la 7 zile. Riscul de sângerare cu ticagrelor este modest mai mare la pacienții tratați medical, dar joacă un rol semnificativ în reducerea riscului de sângerare la pacienții cu SCA care necesită CABG.

REFERINȚE

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explicarea scăderii deceselor din SUA cauzate de boală coronariană, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-2398.
2. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J: Explicație pentru scăderea ratelor de mortalitate prin boli cardiace coronare în Auckland, Noua Zeelandă, între 1982 și 1993. Circulation 2000;102:1511-1516.
3. Unal B, Critchley JA, Capewell S: Explicarea scăderii mortalității prin bolile coronariene în Anglia și Țara Galilor, 1981-2000. Tiraj 2004;109:1101-1107.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: Rezumat executiv și recomandări: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Committee on Unsmmary Patients) J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-1374.
5. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet 2002;359:189-198.
6. James S, Armstrong P, Califf R și colab: Siguranța și eficacitatea abciximabului combinat cu dalteparină în tratamentul sindroamelor coronariene acute. Eur Heart J 2002;23:1538-1545.
7. Investigatorii studiului PRISM-PLUS: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Inhibarea receptorilor plachetari în managementul sindromului ischemic la pacienții limitati de semne și simptome instabile (PRISM-PLUS) Investigatorii studiului. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.
8. Investigatorii studiului PURSUIT: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii procesului PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia cu integrină. N Engl J Med 1998;339:436-443.
9. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS și colab.: O comparație a impactului clinic al sângerării măsurată prin două clasificări diferite în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute . J Am Coll Cardiol 2006;47:809-816.
10. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS și colab.: Impactul advers al sângerării asupra prognosticului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Circulation 2006;114:774-782.
11. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA și colab: Relația dintre transfuzia de sânge și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute. JAMA 2004;292:1555-1562.
12. Yang X, Alexander KP, Chen AY, et al; Investigatorii CRUSADE: Implicațiile transfuziilor de sânge pentru pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST : Rezultatele de la Inițiativa națională de îmbunătățire a calității CRUSADE. J Am Coll Cardiol 2005;46:1490-1495.
13. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS și colab: Impactul severității sângerării asupra rezultatelor clinice în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute. Am J Cardiol 2005;96:1200-1206.
14. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD și colab: Complicații vasculare după angioplastia cu balon și dispozitiv nou. Circulation 1993;88:1569-1578.
15. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al: Comparația angioplastiei cu stentarea, cu sau fără abciximab, în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2002;346:957-966.

16. Memon MA, Blankenship JC, Wood GC, et al: Incidența hemoragiei intracraniene care complică tratamentul cu inhibiția receptorului glicoprotein IIb/IIIa: O analiză comună a studiilor clinice majore. Am J Med 2000;109:213-217.
17. Kereiakes DJ, Lincoff AM, Miller DP și colab.: Terapia cu abciximab și dezvoltarea neplanificată a stentului coronarian - efecte favorabile asupra utilizării stentului, a rezultatelor clinice și a complicațiilor hemoragice. Circulation 1998;97:857-864.
18. Brown DJ, Fann CS, Chang CJ: Meta-analiză a eficacității și siguranței abciximabului versus eptifibatidă sau tirofiban în intervenția coronariană percutanată. Am J Cardiol 2001;87:537-541.
19. Rabah M, Mason D, Muller DW, et al: Heparin After Percutaneous Intervention (HAPI): Un studiu prospectiv multicentric randomizat de trei regimuri de heparină după intervenția coronariană de succes. J Am Coll Cardiol 1999;34:461-467.
20. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al; A cincea organizație pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice acute Investigatorii: comparație între fondaparinux și enoxaparină în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2006;354:1464-1476.
21. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al; ACUITY Investigatori: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2006;355:2203-2216.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al; Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente Investigatorii studiului: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirină la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001; 345:494-502.
23. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP și colab: O comparație a heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracționată pentru boala coronariană instabilă. Eficacitatea și siguranța enoxaparinei subcutanate în grupul de studiu al evenimentelor coronariene fără undă Q. N Engl J Med 1997;337:447-452.
24. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al: Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-deviation myocardial infarct in vârstnici și tineri: Results from EXTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 2007;28:1066-1071.
25. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al; Investigatorii studiului SYNERGY: Enoxaparina vs heparina nefractionata la pacientii cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fara supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invaziva precoce intenționată: Rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY. JAMA 2004;292:45-54.
26. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al; pentru anchetatorii GRACE: Comoritatea ține cont de mortalitatea excesivă la pacienții cu sângerare majoră în infarctul miocardic acut? Tiraj 2007;116:2793-2801.
27. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al: Predictorii de sângerare majoră în sindroamele coronariene acute: Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Eur Heart J 2003;24:1815-1823.
28. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, și colab.: Trial Trombolysis In Myocardial Infarct (TIMI), faza I: O comparație între activatorul plasminogenului intravenos și streptokinaza intravenoasă. Constatări clinice prin externarea din spital. Circula tion 1987;76:142-154.
29. Investigatorii GUSTO: Un studiu randomizat internațional care compară patru strategii trombolitice pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1993;329:673-682.
30. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al; Investigatori REPLACE-2: Bivalirudină și blocarea provizorie a glicoproteinei IIb/IIIa în comparație cu heparină și blocarea planificată a glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenției coronariene percutanate: studiu randomizat REPLACE-2. JAMA 2003;289:853-863.
31. Segev A, Strauss BH, Tan M, et al; Investigatorii registrelor canadiene de sindroame coronariene acute: predictori și rezultatul pe 1 an al sângerărilor majore la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: Perspective din registrele canadiene ale sindromului coronarian acut. Am Heart J 2005;150:690-694.
32. Schulman S, Kearon C: Subcomitetul pentru controlul anticoagulării al comitetului științific și de standardizare al Societății Internaționale de Tromboză și Hae mostasis. Definirea hemoragiei majore în investigațiile clinice ale medicamentelor antihemostatice la pacienții neoperatori. J Thromb Haemost 2005;3:692-694.
33. Fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității în boala coronariană. Investigatori : heparină cu masă moleculară scăzută pe termen lung în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. Lancet 1999;354:701-707.
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. TRITON-TIMI 38 Anchetatori. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057.
36. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS și colab.: Incidența, predictorii și implicațiile prognostice ale sângerării și transfuziei de sânge în urma intervențiilor coronariene percutanate. Am J Cardiol 2003;92:930-935.
37. Manoukian SV, Feit F, Mehran R și colab.: Impactul sângerării majore asupra mortalității de 30 de zile și a rezultatelor clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute: o analiză din studiul ACUITY. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362-1368.
38. Sunil V, Rao KC, Sun JL și colab: Variație internațională în utilizarea transfuziei de sânge la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Am J Cardiol 2008;101:25-29.
39. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al: Practica transfuziei afectează mortalitatea la pacienții în stare critică? Cerințe de transfuzie în îngrijirea critică (TRICC) anchetatorii și grupul canadian de studii de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1618-1623.
40. Wu WC, Rathore SS, Wang Y și colab.: Transfuzia de sânge la pacienții vârstnici cu infarct miocardic acut. N Engl J Med 2001;345:1230-1236.
41. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, și colab: Tromboliza în infarct miocardic (TIMI) Trial, faza I: O comparație între activatorul plasminogenului intravenos și streptokinaza intravenoasă: constatări clinice prin externarea din spital. Circulation 1987;76:142-154.
42. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al: Asocierea nivelurilor de hemoglobină cu rezultatele clinice în sindroamele coronariene acute. Tiraj 2005;111:2042-2049.
43. Goncalves AG, Ferreira J, Aguiar C și colab.: Valoarea prognostică a hemoglobinei de bază în sindroamele coronariene acute. Tiraj 2002;106(suppl II):II-402.
44. Majoritatea AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H: Efectul unei reduceri a vâscozității sângelui asupra eliberării maxime a oxigenului miocardic distal la o stenoză coronariană moderată. Circulation 1986;74:1085-1092.
45. Levy PS, Quigley RL, Gould SA: Anemia acută de diluție și stenoza arterei coronare descendente anterioare stângi critice afectează livrarea oxigenului la nivelul organului. J Trauma 1996;41:416-423.
46. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, și colab.: Impactul anemiei la pacienții cu infarct miocardic acut supuși unei intervenții coronariene percutanate primare: Analiză din studiul controlat cu Abciximab și Dispozitiv pentru a reduce complicațiile de angioplastie tardivă (CADILLAC). J Am Coll Cardiol 2004;44:547-553.
47. Wang TY, Xiao L, Alexander KP și colab: Utilizarea terapiei antiplachetare după externare în rândul pacienților cu infarct miocardic acut cu sângerare în spital. Tiraj 2008; 118:2139-2145.
48. Manoukian SV, Feit F, Mehran R și colab.: Impactul sângerării majore asupra mortalității de 30 de zile și a rezultatelor clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute: o analiză din studiul ACUITY. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362-1368.
49. Stamler JS, Jia L, Eu JP și colab: Reglarea fluxului sanguin prin S-nitrohemoglobină în gradientul fiziologic de oxigen. Science 1997;276:2034-2037.
50. Sugerman HJ, Davidson DT, Vibul S și colab.: Baza livrării defectuoase a oxigenului din sângele stocat. Surg Gynecol Obstet 1970;131:733-741.
51. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M: Perfuzie microvasculară la transfuzie de schimb cu globule roșii stocate în condiții anemice normovolemice. Transfuzie 2004;44:1626-1634.
52. Fortune JB, Feustel PJ, Saifi J, et al: Influența hematocritului asupra funcției cardiopulmonare după hemoragie acută. J Trauma 1987;27:243-249.
53. Marik PE, Sibbald WJ: Efectul transfuziei de sânge stocat asupra eliberării de oxigen la pacienții cu sepsis. J Am Med Assoc 1993;269:3024-3029.
54. Reynolds JD, Ahearn GS, Angelo M și colab.: Deficiența de S-nitrohemoglobină: un mecanism pentru pierderea activității fiziologice în sângele acumulat. Proc Natl Acad Sci US A. 2007;104:17058-17062.
55. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP și colab.: Oxidul nitric în ciclul respirator uman. Nat Med 2002;8:711-717.
56. Stone GW, pentru anchetatorii HORIZONS: HORIZONS AMI: O comparație prospectivă, randomizată a bivalirudinei vs heparină plus inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa în timpul angioplastiei primare în infarctul miocardic acut - rezultate de 30 de zile. Prezentat la: TCT 2007, Washington DC, 24 octombrie 2007.
57. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G și colab.: Dezvoltarea și validarea unui scor de risc prognostic pentru sângerare majoră la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate prin abord femural. Eur Heart J 2007;28:1936-1945.
58. Subherwal S, Bach RG, Chen AY și colab.: Riscul de bază de sângerare majoră în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST: scorul de sângerare CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines). Tiraj 2009;119:1873-1882.
59. Investigatori EPIC: Utilizarea unui anticorp monoclonal îndreptat împotriva receptorului trombocitelor glicoproteinei IIb/IIIa în angioplastia coronariană cu risc ridicat. N Engl J Med 1994;330: 956-961.
60. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ și colab: Complicații hemoragice cu anticorpul himeric la integrina glicoproteină trombocitar IIb/IIIa la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate. Circulation 1995;91:2890-2892.
61. Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AA și colab.: Utilizarea în siguranță a inhibitorilor GP IIb/IIIa plachetar. Eur Heart J 1998;19:31-39.
62. Sherev DA, Shaw RE, Brent BN: Predictori angiografici ai complicațiilor site-ului de acces femural : Implicații pentru intervenția coronariană percutanată planificată. Catheter Car- diovasc Interv 2005;65:196-202.
63. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, et al: Radial versus femural approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Vedere generală sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate. J Am Coll Cardiol 2004;44:349-356.
64. Mann T, Cowper PA, Peterson ED și colab.: Stentul coronarian transradial: comparație cu acces femural închis cu un dispozitiv de sutură arterială. Catheter Cardiovasc Interv 2000;49:150-156.
65. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, et al: Acces radial versus femural pentru angiografia coronariană sau intervenție și impactul asupra sângerării majore și evenimentelor ischemice: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate. Am Heart J 2009;157: 132-140.
66. Rao SV, Ou FS, Wang TY și colab.: Tendințe în prevalența și rezultatele abordărilor radiale și femurale la intervenția coronariană percutanată: un raport de la Registrul Național de Date Cardiovasculare. ACC Cardiovasc Interv 2008;1:379-386.
67. Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, et al: Asocierea site-ului de acces arterial la angioplastie cu transfuzie și mortalitate: Studiul MORTAL (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). Heart 2008;94:1530-1532.
68. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al; CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigatori: Diferențele sexuale în sângerarea majoră cu inhibitori de glicoproteina IIb/IIIa: Rezultatele din CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). Tiraj 2006;114:1380-1387.
69. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al; Investigatorii CRUSADE: Dozarea în exces a agenților antiplachetare și antitrombină în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. JAMA 2005;294:3108-3116.
70. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST . Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST) elaborat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Angiografie Cardiovasculară și

Societatea Chirurgilor Toracici. Aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardio- 74. vasculară și pulmonară și de Societatea pentru Medicină Academică de Urgență . J Am Coll Cardiol 2007;50:652-726.
Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al; Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni recidiva
71. Evenimente (CURE) Investigatorii studiului: Efectele dozei de aspirină atunci când este utilizată singură sau în combinație cu clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute: Observații din studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE).
Tiraj 2003;108:1682-1687. 76.
Mehta SR: O comparație randomizată a unui regim de doză de întreținere și încărcare mare de clopidogrel față
72. de doza standard și aspirina cu doză mare față de doză mică la 25.000 de pacienți 77. cu sindroame coronariene acute: Rezultatele studiului CURRENT-OASIS 7. Congresul Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2009. 30 august 2009. Barcelona, Spania.
Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR: Doza de aspirină pentru prevenirea bolilor
73. cardiovasculare: o revizuire sistematică. JAMA 2007;297:2018-2024.

Fox KAA, Mehta SR, Peters R și colab.: Beneficiile și riscurile combinației de clopidogrel și aspirina la pacienții supuși revascularizării chirurgicale pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele ischemice recurente (CURE). Tiraj 2004;110:1202-1208.
Berger JS, Frye CB, Harshaw Q și colab.: Impactul clopidogrelului la pacienții cu sindroame coronariene acute care necesită intervenție chirurgicală de bypass coronarian: o analiză multicentrică. J Am Coll Cardiol 2008;52:1693-1701.
Argatroban Injecție [prosectoare]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2005.
Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB și colab: Probleme de sângerare și transfuzie de sânge la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Eur Heart J 2007;28:1193-1204.

CHAPTER 30

The Patient with Disabling [Refractory] Angina Not Amenable to Revascularization Procedures

Udho Thadani

Numărul de pacienți cu angină invalidantă care nu sunt predispuși la revascularizare crește progresiv. Majoritatea acestor pacienți au suferit cel puțin o procedură de bypass coronarian și intervenții coronariene percutanate și nu sunt candidați potriviți pentru o intervenție coronariană percutanată suplimentară sau pentru o intervenție chirurgicală de bypass coronarian repetat. Alții au boală coronariană difuză sau prezintă un risc foarte mare pentru o procedură de revascularizare din cauza stărilor comorbide.

Un pacient cu angină invalidantă care nu poate fi revascularizată este cel care rămâne simptomatic în ciuda tratamentului medical optim cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și regimuri și formulări de nitrați cu acțiune prelungită care nu produc toleranță. [1-9] Următoarele trebuie recunoscute, că la unii pacienți: (1) terapia triplă cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și nitrați poate să nu fie superioară tratamentului cu doi agenți [10, 11] și (2) ajustarea dozelor unei clase de medicamente sau schimbarea la un alt medicament din aceeași clasă sau retragerea unui medicament poate ajuta la ameliorarea simptomelor anginoase. [4,7,12,13]

De asemenea, se presupune că afecțiunile comorbide, cum ar fi anemia, tireotoxicoza, aritmiile și alte afecțiuni comorbide care pot agrava angina și ischemia miocardică sunt absente sau, dacă sunt prezente, sunt tratate adecvat înainte de diagnosticarea anginei invalidante.

Pe lângă medicamentele antianginoase, toți pacienții cu angină invalidantă trebuie să se abțină de la fumat și să fie tratați zilnic cu aspirină, [14] agenți hipolipemianți (în special statine), [15, 16] și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). [17, 18] Se știe că aceste medicamente reduc efectele clinice adverse grave la pacienții cu boală coronariană. Nu a fost studiat în mod adecvat dacă acești agenți scad frecvența anginei sau îmbunătățesc toleranța la efort la pacienții cu angină invalidantă.

Pacienții cu angină invalidantă experimentează angina pectorală cu activitate minimă sau în repaus. Mulți dintre acești pacienți sunt internați cu angină instabilă (UA) de mai multe ori și uneori devine dificil de evaluat dacă durerea este de origine ischemică, extracardiacă sau mixtă. În aceste circumstanțe , o scanare de perfuzie obținută în timpul unui episod de durere toracică poate ajuta la diagnostic.

Au fost utilizate sau sunt recomandate mai multe terapii în plus față de medicamentele antianginoase standard, aspirina, statine și inhibitori ai ECA pentru a ameliora angina și a reduce rezultatele clinice adverse. O abordare multidisciplinară care oferă suport psihologic, feedback pozitiv, tratamentul depresiei, managementul durerii prin terapie comportamentală și reabilitare cardiacă a fost utilizată cu succes în unele centre europene. [19] Trimetazidina, un modulator metabolic , are efecte anti-ischemice și, atunci când este adăugată la medicamente antianginoase standard, poate oferi o ameliorare simptomatică la unii pacienți. [20] Utilitatea medicamentelor anti-anginoase mai noi, cum ar fi ranolazina, nicorandilul și ivabradina pentru tratarea pacienților cu angină refractară, rămâne de dovedită. Procedurile neinvazive, cum ar fi contrapulsarea externă îmbunătățită (EECP) și stimularea nervoasă transcutanată (TENS) și procedurile invazive, cum ar fi stimularea măduvei spinării (SCS) și, într-o măsură mai mică, revascularizarea cu laser transmiocardic (TMLR), câștigă popularitate. Revascularizarea laser transmiocardică percutanată (PTMLR) este ineficientă. Terapia genică și celulară și alte - modalități terapeutice mai noi rămân experimentale. Utilizarea multor dintre aceste modalități de tratament la pacienții cu angină invalidantă nu se bazează pe studii controlate placebo sau simulat bine concepute. Datele publicate și opțiunile experților pentru a trata acești pacienți sunt discutate în acest capitol.

MEDICAMENTE VECHI ȘI NOI FOLOSITE PENTRU A TRATA ANGINA

Bepridil

Bepridil, un blocant nespecific al canalelor de calciu, exercită un puternic antianginos și

efecte anti-ischemice. [3,6,7,21] Un studiu a arătat că la pacienții cu angină stabilă, o combinație de bepridil și propranolol a fost superioară propranololului în monoterapie. [22] Într-un alt studiu, s-a demonstrat că bepridilul este superior diltiazem. [23] În general, datele publicate sugerează că bepridilul crește durata efortului și reduce frecvența anginei mai mult decât alți blocanți ai canalelor de calciu la pacienții cu angină stabilă. [3, 7] Din păcate , bepridilul prelungește intervalul QT și poate provoca tors de vârf la 1% până la 2% dintre pacienții tratați. [3, 7] Aceasta este o preocupare majoră la pacienții cu hipokaliemie și în prezența medicamentelor care prelungesc, de asemenea, intervalul QT. [3] Nu există studii controlate cu bepridil la pacienții cu angină invalidantă care rămân simptomatici în ciuda tratamentului medical maxim și nu sunt candidați pentru o procedură de revascularizare. [3] Cu toate acestea, experiența personală la mai mulți astfel de pacienți sugerează că bepridilul este eficient atunci când alți blocanți ai canalelor de calciu nu sunt. Bepridil în locul altor blocante ale canalelor de calciu trebuie încercat numai la pacienții care rămân simptomatici în ciuda tratamentului medical optim cu betablocante, alți blocanți ai canalelor de calciu și nitrați și la cei care nu sunt candidați pentru revascularizare.

Trimetazidină

Trimetazidina, un modulator metabolic, are efecte anti-ischemice și îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu angină pectorală. [20,24-26] Nu are efecte semnificative nici asupra ritmului cardiac, nici asupra tensiunii arteriale și a fost aprobat în multe țări europene și asiatice pentru tratamentul anginei pectorale. În studiile experimentale, ameliorează ischemia miocardică prin inhibarea fosforilării oxidative și a utilizării substratului de la acizii grași liberi la glucoză. [27] S-a raportat îmbunătățirea toleranței la efort și reducerea frecvenței anginei pectorale atunci când trimetazidină a fost adăugată la medicamentele antianginoase standard la pacienții cu angină stabilă. Mulți dintre acești pacienți au suferit o intervenție chirurgicală anterioară de bypass sau o procedură de revascularizare coronariană percutanată. Cu toate acestea, din datele publicate nu este clar dacă pacienții studiați au avut cu adevărat angină refractară. Cu toate acestea, un studiu cu trimetazidină poate fi justificat la pacienții cu angină refractară. Cu toate acestea, înainte de utilizarea sa de rutină, trebuie efectuate studii controlate cu placebo cu putere adecvată la pacienții cu angină refractară.

Ranolazină

Ranolazina a fost recent aprobată pentru tratamentul anginei pectorale în Statele Unite și în unele țări europene. Mecanismul exact al acțiunii sale este necunoscut; blochează curentul tardiv al canalului de sodiu și previne acumularea de calciu citosolic în celulele miocardice în perioadele de ischemie miocardică. [28] Fie ca monoterapie, fie atunci când este adăugat la un beta-blocant sau un blocant al canalelor de calciu, sau amlodipină cu sau fără tratament de fond cu un nitrat cu acțiune prelungită, reduce frecvența anginei pectorale în comparație cu un placebo. [29-31] Nu scade nici ritmul cardiac, nici tensiunea arterială. Medicamentul prelungește intervalul QT, dar semnificația sa clinică rămâne necunoscută. Într-un studiu cu rezultate ample la pacienții cu sindrom coronarian acut, ranolazina nu a scăzut rata mortalității sau infarctului miocardic în comparație cu placebo, dar a fost sigură și, în ciuda prelungirii intervalului QT, a redus incidența aritmiilor ventriculare și atriale. [32, 33] Nu există studii cu ranolazină la pacienții cu angină refractară. Cu toate acestea, mulți medici, inclusiv eu, l-au folosit ca tratament suplimentar la pacienții cu angină refractară; mulți dintre acești pacienți au raportat o reducere a frecvenței anginei pectorale. Este necesar un studiu controlat cu placebo pentru a evalua adevărata utilitate a acestui medicament la acest grup de pacienți cu angină refractară.

Nicorandil este un ester de nicotinamidă și un deschizător de canale de potasiu și este utilizat în prezent în multe țări europene și Japonia în locul nitraților cu acțiune prelungită pentru tratamentul anginei stabile și UA. [34] Cu toate acestea, efectele sale antianginoase au fost puse sub semnul întrebării de unii, [35, 36] iar utilitatea sa pentru tratarea pacienților cu angină refractară rămâne de demonstrat. [37]

Ivabradină

Ivabradina prin inhibarea I_f, un canal ionic în nodul sinusal, scade ritmul cardiac în repaus și efort fără a exercita alte efecte hemodinamice. [38] Ea exercită efecte antiischemice și antianginoase semnificative în comparație cu placebo și efectele sunt comparabile cu cele exercitate de atenolol. [39-41] Atunci când se adaugă la atenolol, a existat o îmbunătățire suplimentară a duratei efortului și o reducere a frecvenței anginei la pacienții cu angină stabilă. [42] Într-un studiu cu rezultate ample la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică, ivabradina nu a redus mortalitatea, dar într-un subgrup de pacienți cu frecvență cardiacă inițială peste 76 bătăi/min, medicamentul a redus - rezultatele clinice adverse. [43, 44] Rolul său la pacienții cu angină refractară rămâne de studiat.

HEPARINĂ NEFRACȚIONATĂ ȘI CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ, AGENȚI ANTIPLACHETICI ȘI AGENȚI TROMBOLITICI

La pacienții cu sindrom coronarian acut, heparina subcutanată cu greutate moleculară mică (HBPM) plus aspirina reduce rezultatele clinice adverse compozite (deces, infarct miocardic (IM) și angină refractară) în comparație cu aspirina plus heparină nefracționată intravenoasă (HNF), în special la pacienții tratați medical. [45, 46] Cu toate acestea, la pacienții cu angină pectorală stabilă, HNF intravenoasă nu a crescut durata efortului pe banda de alergare. [47] Tratamentul cu HBPM subcutanat timp de câteva săptămâni a crescut durata efortului și timpul de efort până la ischemie și a redus frecvența anginei în alte studii. [48, 49]

Niciun studiu dublu-orb, controlat cu placebo, nu a studiat tratamentul pe termen lung fie cu HNF sau cu HBPM la pacienții cu angină invalidantă.

Rezultatele publicate ale studiului CURE [50] la pacienții cu sindrom coronarian acut (angină instabilă sau infarct miocardic fără denivelări ale segmentului ST [NSTEMI]) a arătat că tratamentul cu clopidogrel plus aspirină timp de până la 11 luni a redus obiectivul final de deces, IM și accident vascular cerebral comparativ cu terapia cu placebo plus aspirină. Prasugrel este un agent antiplachetar mai puternic comparativ cu clopidogrel. Într-un studiu cu rezultate ample la pacienții cu sindroame coronariene acute (SCA) care au fost tratați cu intervenții coronariene percutanate (PCI), prasugrel plus aspirină au redus - obiectivul final al decesului, IM și necesitatea unei revascularizări urgente repetate, comparativ cu tratamentul cu clopidogrel plus aspirină la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate. [51] Cu toate acestea, a existat o creștere a ratelor de sângerare grave în grupul tratat cu prasugrel. Medicamentul a fost recent aprobat pentru utilizare clinică în Europa și Statele Unite pentru tratamentul pacienților cu SCA care necesită PCI pentru leziunea coronariană vinovată, dar cu o casetă neagră care avertizează asupra posibilei creșteri a sângerărilor grave și chiar fatale, inclusiv a accidentului vascular cerebral hemoragic. Nu există date care sugerează că agenții antiplachetari, inclusiv aspirina, clopidogrel și prasugrel, reduc frecvența anginei sau îmbunătățesc performanța la efort la pacienții cu angină invalidantă. În prezent, datele nu susțin utilizarea de rutină prelungită a HNF sau HBPM sau a agenților antiplachetari (altele decât aspirina) pentru a gestiona angina pectorală invalidantă.

În studiile deschise cu administrare intermitentă, dar prelungită a urokinazei, a fost raportată ameliorarea anginei la pacienții cu angină refractară. [52, 53] Cu toate acestea, aceste studii nu au fost controlate cu placebo și, având în vedere riscurile de sângerare crescută cu urokinaza și alte trombolitice, acești agenți nu pot fi recomandați pentru a gestiona angina pectorală invalidantă. [54]

ALTE TERAPII MEDICALE DE VALOARE NEPROVATĂ

Terapia de chelare

Terapia de chelare cu acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) a fost utilizată pentru a trata pacienții cu boală vasculară periferică și cei cu boală coronariană cunoscută. [54] Cu toate acestea, studiile controlate cu placebo nu au reușit să confirme că terapia de chelare îmbunătățește performanța la efort la pacienții cu claudicație intermitentă și cei cu angină pectorală stabilă. [55-57] Nu există date bune publicate care sugerează că terapia chimică este benefică la pacienții cu angină invalidantă. [54]

Contrapulsatie externa imbunatatita

Contrapulsația externă îmbunătățită (EECP) imită principiile -
30 contrapulsării pompei cu balon intra-aortic, prin aceea că EECP mărește fluxul sanguin coronarian în diastolă și facilitează golirea ventriculului stâng (LV) în sistolă. [58-62] Dispozitivul EECP comercializat în prezent pentru uz clinic constă din trei manșete pneumatice pereche care sunt aplicate la extremitățile inferioare. [62-66] Manșetele sunt umflate secvențial prin aplicarea unei presiuni externe de 250 până la 300 mm Hg în timpul diastolei. [62] Aceasta crește întoarcerea venoasă către inimă, cu o creștere a debitului cardiac. O creștere a distenției și a presiunii aortice crește fluxul sanguin coronarian în diastolă. [62] Manșetele sunt dezumflate simultan în sistolă, reducând rezistența periferică la curgere și astfel oferind descărcarea VS și golirea mai ușoară în sistolă. [62]

Dispozitivul EECP a fost folosit de câțiva ani, dar dispozitivele anterioare erau greoaie și greu de utilizat. [62] Dispozitivul mai nou este prietenos cu operatorul și pacientul și a fost aprobat de Comitetul pentru dispozitive al Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru uz clinic. Aprobarea a condus la o utilizare mai largă a dispozitivului la pacienții ale căror cazuri sunt considerate refractare la terapia convențională și sunt candidați slabi pentru procedurile de revascularizare. [60,65,66] Dacă o astfel de practică este justificată este deschisă la îndoială din cauza lipsei unor studii adecvate în acest grup de pacienți.

Mecanismul de acțiune al contrapulsării externe sporite

Mecanismul exact prin care EECP se îmbunătățește și menține îmbunătățirea la pacienții cu angină pectorală stabilă rămâne neclar, [59,60,65.] deși diferite mecanisme – inclusiv o creștere a fluxului sanguin colateral către zonele ischemice, [61] îmbunătățirea umplerii diastolice, [67] și neovascularizarea (angiogeneza) în zonele ischemice — au fost propuse, dar nu au fost dovedite (Caseta 30-1).

Studii clinice cu contrapulsatie externa imbunatatita

Tratamentul necesită ședințe de 1 oră, de cinci ori pe săptămână, pentru un total de 35 de ședințe [60,62,65] ; și, deși EECP este neinvazivă, este costisitoare. Studiile anterioare cu EECP, care au fost necontrolate și au folosit un număr mic de pacienți, au arătat o îmbunătățire a imagistică a perfuziei de stres [61] asociat cu o creștere a duratei exercițiului pe banda de alergare în comparație cu linia de bază și o îmbunătățire a hemodinamicii exercițiului în comparație cu pretratamentul (Tabelul 30-1). [67] Într-un studiu deschis, cu un singur centru, pe 50 de pacienți, imagistica de perfuzie de stres s-a îmbunătățit după tratament la 75% dintre pacienți. [61] Într-unul dintre studii, cel

CASETA 30-1 Contrapulsatie externa imbunatatita (EECP)

Posibile mecanisme de acțiune

- Ameliorarea hemodinamică acută mimând efectele contrapulsării balonului intra-aortic; creșterea fluxului coronarian în diastolă și îmbunătățirea golirii sistolice a ventriculului stâng și creșterea debitului cardiac (cu toate acestea, ne-am aștepta ca efectele să dureze doar în perioada de tratament de o oră pe zi)
- Flux sanguin colateral crescut (nedovedit)
- Angiogeneză crescută (nedovedită)
- Creșterea producției de celule endoteliale de oxid nitric și prostaciclină (nedovedită)

Cea mai scăzută rată de răspuns a fost observată la pacienții cu cea mai extinsă boală și cu cele mai puține conducte proximale patentate, incluzând atât arterele coronare native, cât și grefele by-pass. [58, 59] Aceste studii necontrolate au raportat, de asemenea, că pacienții tratați cu EECP au continuat să prezinte o îmbunătățire a perfuziei miocardice și a frecvenței anginei pectorale timp de până la 5 ani. [64]

Singurul studiu controlat pentru a evalua EECP a fost Studiul MUlticenter al Contrapulsării Externe îmbunătățite (MUST-EECP). [62] Efectele tratamentului cu EECP activ asupra ischemiei miocardice electrocardiografice induse de efort, durata totală a efortului și episoadele anginoase au fost comparate cu EECP simulat. Doar pacienții cu angină de efort stabilă cu clasele I până la III ale Societății Canade de Cardiovasculare (CCS) au fost luați în considerare pentru studiu. Pacienții au fost excluși din următoarele motive: UA, un sindrom coronarian acut recent, un IM sau o intervenție chirurgicală by-pass în ultimele 3 luni, antecedente de insuficiență cardiacă, o fracție de ejecție ventriculară stângă (FEVS) mai mică de 30%, hipertensiune arterială cu tensiune arterială mai mare de 180/100 mm Hg, antecedente de boală periferică sau vasculară periferică severă la terapie periferică sau vasculară. fibrilatie si frecvente batai premature ventriculare. Un total de 500 de pacienți au fost examinați, dintre care 139 au fost randomizați. Toate

TABELUL 30—1 Studii clinice cu instrumente externe îmbunătățite Counterpulsation (EECP) și rezultate

Proiectarea studiului *	Rezultat
Studii deschise cu referință ca martor [58,61,62]	Creșterea duratei exercițiului Îmbunătățirea imaginii de perfuzie cu taliu de stres Reducerea clasei funcționale a anginei pectorale Canadian Cardiovascular Class (CCC) cu 1 sau 2 grade Rată de răspuns mai scăzută la pacienții cu boală extinsă și cu conducte slabe
Studiu controlat simulator MUST-EECP în angina pectorală stabilă [62]	Nicio îmbunătățire a duratei exercițiului Creșterea timpului de efort până la ischemia miocardică electrocardiografică (deprimarea segmentului ST) Reducerea frecvenței anginei, dar nu a consumului de nitroglicerină
din registru cu valoarea inițială ca control la pacienții probabil refractari la tratamentul convențional60 [65]	Îmbunătățirea clasei funcționale CCS cu 1 sau 2 clase Rata de complicații locale de 4% Sigur la pacienții cu insuficiență cardiacă

*Nu au fost efectuate studii dublu-orb, controlate de simulare, la pacienții cu angină invalidantă care nu sunt candidați pentru o procedură de revascularizare.

a avut dovezi de ischemie miocardică electrocardiografică (depresie a segmentului ST) în timpul exercițiilor pe banda de alergare, în plus față de angina pectorală indusă de efort. Vârstele au variat între 21 și 81 de ani. Pacienții au primit fie EECP activ cu presiuni de umflare de 300 mm Hg, fie EECP simulat cu o presiune de umflare de 75 mm Hg.

Dintre cei 139 de pacienți randomizați, datele privind exercițiile fizice au fost disponibile doar la 115 pacienți. Au fost mai mulți pacienți în grupul de tratament activ ($n = 14$) decât grupul de tratament inactiv ($n = 4$) care nu au finalizat studiul. Rezultatele nu au reușit să confirme că EECP a îmbunătățit durata totală a exercițiului pe banda de alergare. [62] Îmbunătățirea duratei exercițiului a fost de 42 plus sau minus 11 secunde în grupul cu EECP activ și 26 plus sau minus 12 secunde în grupul sham-EECP ($P > 0,3$). Cu toate acestea, timpul până la ischemia miocardică indusă de stres (depresia segmentului ST de 1 mm) a crescut semnificativ în grupul cu tratament activ, comparativ cu grupul tratat simulat (37 ± 11 secunde vs. - 4 ± 12 secunde; $P = 0,01$), și a existat, de asemenea, o scădere a frecvenței anginei și ameliorarea clasei funcționale, dar nici o schimbare în grupul de tratament cu subglicine active. grup tratat simulat.

Unul dintre dezavantajele studiului în ceea ce privește evaluarea frecvenței anginei a fost că pacienților nu li s-a cerut să țină un jurnal anginos sau o evidență a activităților zilnice pe parcursul studiului. Ei au fost rugați să-și amintească dacă au avut atacuri anginoase în cele 24 de ore premergătoare fiecărei ședințe de tratament. [62] Mai mulți pacienți din grupul cu EECP activ au prezentat evenimente adverse în comparație cu grupul tratat cu EECP simulat (55% față de 26%; $P < 0,001$). Experiențele adverse legate de dispozitiv au avut loc la 33% dintre membrii activi ai grupului EECP, comparativ cu 15% dintre membrii grupului tratați simulator; parestezii (2% față de 1%), edem și umflarea picioarelor (2% față de 0%), abraziunea pielii , vânătăi și vezicule (13% față de 2%) și dureri de spate sau picioare (20% față de 7%) au fost alte constatări în grupurile active versus sham-EECP. Aceiași anchetatori au publicat un substudiu pe 71 de pacienți privind măsurile de calitate a vieții la 12 luni după tratament. [63] Ei au raportat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții legate de sănătate timp de până la 12 luni după finalizarea tratamentului cu EECP. [63]

Dispozitivul EECP a fost aprobat pe baza acestui singur studiu **333** la pacienții cu angină stabilă. Indicațiile aprobate au inclus nu numai angina pectorală stabilă, ci și cele cu UA care nu răspund la terapia convențională. Ulterior aprobării dispozitivului, datele de registru au fost colectate prospectiv.

Registrul internațional al pacienților EECP [65] au raportat siguranța și beneficiul tratamentului cu EECP la 548 de pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă. [66] La 6 luni de urmărire, procedura a fost bine tolerată în comparație cu pacienții fără insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, semnificativ mai puțini pacienți cu insuficiență cardiacă au completat cursul EECP, iar exacerbarea insuficienței cardiace a fost mai frecventă, deși clasa de angină pectorală s-a îmbunătățit la 68% dintre pacienții cu un beneficiu comparabil al calității vieții în cohorta cu insuficiență cardiacă. [66] La 6 luni de urmărire, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și-au menținut scăderea frecvenței anginei, dar au fost semnificativ mai probabil să fi suferit evenimente cardiace adverse majore (deces, IM și revascularizare).

Într-un raport din 1996 de 2289 de pacienți consecutivi înrolați într-un consorțiu EECP, EECP a fost găsit a fi sigur și bine tolerat, cu o rată de 4,0% a experiențelor adverse. [60] Clasa anginei s-a îmbunătățit la 74% dintre pacienții cu angină limitantă (clasa funcțională CCS III până la IV); pacienții care au fost cei mai afectați la momentul inițial au demonstrat cea mai mare îmbunătățire, cu 39,5% dintre pacienții din clasele III și IV de CCS îmbunătățind două sau mai multe clase. [60] Este de interes faptul că pacienții cu SCC din clasele funcționale I și II, precum și III și IV, au fost incluși în registru și că rezultatele din cele două grupuri au fost comparate.

Datele din registru au fost actualizate (Fig. 30-1) și prezentate la reuniunea anuală a Colegiului American de Cardiologie din 2002 și au arătat o îmbunătățire marcată a clasei funcționale în timp la majoritatea pacienților. Efectele benefice ale EECP asupra funcțiilor psihosociale au fost raportate. [68]

Datele registrului internațional au confirmat efectele benefice ale EECP la 1458 de pacienți cu angină refractară. [69] Reducerea frecvenței anginei pectorale după terapia cu EECP a fost încă prezentă la 2 ani după finalizarea unui curs de EECP în comparație cu frecvența inițială a anginei pectorale la 112 (8%) pacienți
334 care au avut angină pectorală CCS clasa II la momentul inițial (6,7 ± 10,2 vs. 2,4 ± 4,2 crize de angină pe săptămână) și la 1346 (92%) dintre pacienți cu CCS clasa III și IV (12,2 ± 13,8 vs. 4,1 ± 8,7 atacuri pe săptămână). Este surprinzător faptul că, în ciuda anginei refractare la momentul inițial de 2 ani, aproape 20% dintre pacienții supuși fie unei proceduri de bypass, fie unei intervenții coronariene percutanate.

Într-un alt studiu pe 86 de pacienți consecutivi cu angină refractară și angină CCS clasa III și IV, 79% dintre pacienți au prezentat o îmbunătățire inițială și la 24 de luni 29% au prezentat o îmbunătățire susținută. [70]

Din publicațiile datelor din registru nu este clar dacă toți pacienții au primit tratament medical maxim și dacă au fost candidați pentru revascularizare. Motivele tratamentului cu EECP au fost diverse, inclusiv angina pectorală refractară la terapia medicală și

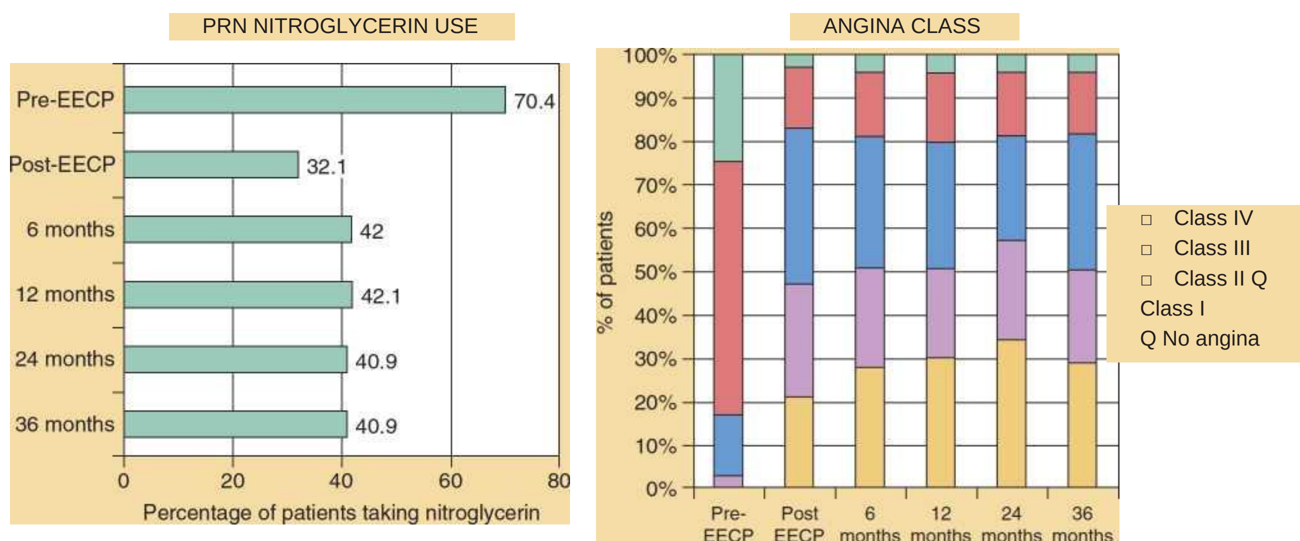


FIGURE 30-1 Changes in Canadian Cardiovascular Score (CCS) angina class and as-needed nitroglycerin use over time after enhanced external counterpulsation (EECP). Observational data before and 6 months, 12 months, 24 months, and 36 months after EECP therapy. Data reflect patients who completed the prescribed course of treatment and in whom follow-up information was available. From the International EECP Patient Registry (IEPR); database was frozen on 02/05/2002. *(From the IEPR Newsletter, March 2002; volume 4, issue 2).*

chirurgicală, preferința pacientului sau a medicului și candidații slabi pentru intervenție chirurgicală din cauza lipsei de material sau a țintelor de grefă sau a riscului operator. În timpul studiului, doar 0,2% dintre pacienți s-au agravat cu o clasă CCS. [65] Majoritatea pacienților limitați de angina lor (clasa funcțională II până la IV) fie și-au îmbunătățit clasa de angină (1531, sau 73,4% dintre pacienți) fie au rămas neschimbate în clasa funcțională după EECP (554, sau 26,5% dintre pacienți). Angina [30] clasa funcțională s-a îmbunătățit cu două sau mai multe clase funcționale la 48,5% dintre pacienții de clasa IV cu angină pretratament și la 34,9% dintre pacienții din clasa funcțională III pretratament. Nu este clar dacă vreunul dintre pacienții incluși în registru avea SCA la momentul studiului. În studiile anterioare, pacienții cu sindrom coronarian instabil și acut au fost excluși.

Revizuirea datelor publicate lasă să se îndoiască dacă tratamentul cu EECP poate fi recomandat în mod obișnuit la pacienții cu angină invalidantă care nu sunt candidați pentru revascularizare . Nu au fost publicate date specifice pentru acest grup de pacienți și nu au fost efectuate studii controlate. Singurul studiu controlat simulat raportat a fost la pacienții cu angină pectorală stabilă, iar acel studiu nu a reușit să arate o îmbunătățire obiectivă a toleranței la efort, deși a existat o creștere a timpului până la pragul ischemic și o reducere a episoadelor anginoase. Datele din registru sunt observaționale, nu controlate fals. Având în vedere o rată mare de răspuns placebo la pacienții cu angină pectorală, rămâne speculativ dacă EECP este eficientă la pacienții cu angină invalidantă ale căror condiții sunt refractare la terapia medicală maximă și care nu sunt candidați pentru revascularizare.

Astfel, tratamentul cu EECP nu poate fi recomandat în mod obișnuit la pacienții cu angină invalidantă ale căror afecțiuni sunt refractare la terapia medicală maximă și care nu sunt candidați pentru revascularizare. Dacă pacientul este foarte simptomatic, o astfel de terapie poate fi încercată cu avertismentul că ameliorarea completă a anginei sau reducerea atacurilor anginoase ar putea fi un efect placebo în timpul și după EECP. O astfel de abordare poate fi justificată dacă nu există alte alternative. Cu toate acestea, înainte de a accepta EECP de rutină pentru a trata pacienții cu angină invalidantă care nu sunt candidați pentru revascularizare , trebuie efectuate studii adecvate, controlate prin simulare, pentru a evalua efectele tratamentului asupra atacurilor de angină pectorală, toleranță la efort și incidența decesului și a IM.

Neuromodulație (stimularea măduvei spinării și alte terapii bazate pe neurologic)

Au fost utilizate mai multe proceduri, dintre care unele au fost abandonate din cauza ratelor mari de complicații.

acupunctura

Acupunctura a fost folosită pentru a trata durerea intratabilă, inclusiv angina pectorală refractară. [71] Din nefericire, nu au fost publicate studii controlate de simulare, iar procedura nu este utilizată pe scară largă în emisfera vestică.

Anestezie epidurală toracică

Anesteziștii au folosit anestezia epidurală toracică (TEDA) pentru a controla durerea. [71] Deși reușită, procedura produce doar ameliorarea temporară a durerii și necesită administrarea repetată a anestezicului local; astfel, această modalitate nu este utilizată pe scară largă.

Bloc ganglion stelat

Blocarea temporară a ganglionului stelat stâng ameliorează angina. Distrugerea permanentă a ganglionului stâng cu ameliorarea anginei refractare a fost documentată în rapoartele de caz. [72] Nu au fost publicate serii controlate.

Stimularea nervoasă transcutanată

Pentru TENS se aplică electrozi pe torace, unul în dermatomul cu cea mai mare intensitate a durerii proiectate sau referite și celălalt în dermatomul contralateral. [73, 74] Intensitatea stimulului este ajustată chiar sub pragul durerii individuale. TENS conduce la stimularea de înaltă frecvență a fibrelor mielinice mari non-nociceptive de tip A și inhibă impulsul prin fibrele mai mici, nemielinizante de tip C, reducând astfel activarea receptorilor centrali ai durerii. Studiile din Scandinavia arată că TENS a îmbunătățit performanța la efort și a redus ischemia miocardică electrocardiografică în timpul efortului sau stimularea și a redus producția de lactat în timpul ischemiei induse de stimulare. [73-78] De asemenea, descărcarea simpatică a fost redusă. [76] Nu au fost raportate studii controlate simulat, deși într-o prezentare la Colegiul American de Cardiologie în 2002, investigatorul principal a sugerat un posibil efect placebo. [75]

Unitățile TENS au fost folosite cu succes pentru tratarea anginei refractare, iar datele sugerează că acest mod de terapie reduce ischemia miocardică și întârzie apariția anginei. Cu toate acestea, procedura nu este utilizată pe scară largă din cauza complicațiilor cutanate locale ale dispozitivului și singurul suport pentru utilizarea TENS pentru a reduce frecvența anginei la pacienții cu angină invalidantă a venit din rapoartele de caz. [77-81]

Stimularea măduvei spinării

Stimularea măduvei spinării (SCS) este utilizată în principal în țările scandinave, puține cazuri fiind efectuate în Europa, Statele Unite și alte părți ale lumii. [82-95]

Procedura și mecanismul de acțiune. Stimularea electrică de joasă tensiune a măduvei spinării inhibă senzația de durere (Caseta 30-2). Senzația de stimuli este percepută ca parestezie. Se deschide spatiul dural, iar un electrod este plasat la nivelul vertebrei T4 si T5; un cablu este plasat la nivelul T1 și T2. [83-85] În timpul procedurii, câmpul de parestezie produs este observat la pacientul treaz, iar aceasta ar trebui să fie în zona de durere referită. Dispozitivul de stimulare este conectat la derivație și implantat sub piele în abdomen sau torace inferior stâng, iar pacientul rămâne cu o cicatrice mică. Curentul aplicat variază de la 2 la 7 volți, la rate de 30 la 90 Hz și o lățime a impulsului de 210 la 450 |1JEK. Pacientul are un mecanism simplu de control și poate porni sau opri aparatul și poate crește sau micșora amplitudinea curentului în funcție de intensitatea durerii. The

CASETA 30-2 Stimularea măduvei spinării (SCS)

Mecanismul de acțiune

- Parestezii în zona de durere referită
- Inhibarea directă a căii senzoriale care transportă stimuli de durere
- Reducerea ischemiei miocardice
- Creșterea pragului durerii
- Reducerea activității simpatice
- Reducerea necesarului miocardic de oxigen

TABELUL 30-2

Studii clinice cu stimularea măduvei spinării (SCS)

Studii ††††††††††††	**Rezultate**
Probele deschise [78-96]	Reducere marcată a frecvenței anginei pectorale, îmbunătățire a toleranței la efort
Date monitor Holter comparativ cu date de referință [89]	Reducerea episoadelor ischemice și frecvența anginei pectorale
SCS în comparație cu operația de bypass coronarian la pacienții cu canadian Scorul Cardiovascular (CCS) clasa III și IV angină pectorală [94]	Reducere similară a frecvenței anginei pectorale Creștere mai mare a volumului maxim de muncă și reducerea ischemiei induse de efort cu intervenția chirurgicală de bypass coronarian Mortalitate mai mare în grupul de bypass coronarian

nu există diferențe între obiectivul principal al timpului de efort sau obiectivul secundar al clasei de angină pectorală între cele două tratamente. [96] Acest lucru ridică o întrebare cu privire la eficacitatea raportată a SCS pentru tratamentul anginei refractare, deoarece PTMR nu s-a dovedit a fi mai eficient decât o procedură simulată. [97]

Următoarele concluzii pot fi deduse din datele publicate. Procedura SCS în mâinile experimentate este sigură și ameliorează angina. Cu toate acestea, doar un număr relativ mic de pacienți au fost tratați cu SCS. Nu există studii controlate cu placebo și rămâne de demonstrat dacă SCS este eficientă datorită efectului placebo marcat care a fost documentat la pacienții cu angină pectorală. Motivul pentru utilizarea frecventă a SCS pentru tratarea anginei refractare, potrivit unui susținător principal al SCS, este că procedura este efectuată de neurologi, în timp ce pacienții cu angină invalidantă sau angină fără opțiune sunt tratați de cardiologi, care nu primesc niciun câștig monetar pentru o procedură pe care nu o efectuează ei înșiși.

Siguranța raportată a procedurii este liniștitoare și SCS poate fi oferit pacienților cu angină invalidantă în ciuda terapiei maxime care nu sunt candidați pentru revascularizare , chiar dacă procedura ar produce un efect benefic derivat din placebo.

Simpatectomie

La pacienții cu angină pectorală intratabilă, simpatectomia a fost încercată cu succes, dar procedura este asociată cu o morbiditate semnificativă și o mortalitate crescută. Din aceste motive, procedura a fost în esență abandonată. [91 , 94]

Revascularizare transmiocardică cu laser

Conceptul de creare a canalelor transmiocardice pentru a crește fluxul sanguin miocardic și aportul de oxigen se întoarce la o observație la reptile, la care o rețea de canale din miocard comunică direct cu cavitatea ventriculară. La om, nu există comunicații între cavitatea ventriculară și miocard. Conceptul de creștere a fluxului sanguin miocardic prin anastomoză ventriculocoronară (rețea sinusoidală) a fost propus de Wearn și colegii săi în 1933. [98] Ulterior, canalele de succes au fost create prin puncții miocardice directe la animale și cu lasere la oameni în 1986. [99]

Două tipuri de dispozitive laser au fost folosite pentru a crea canale intra miocardice, CO_2 laser și holmiu: laser YAG. S-a susținut că mai multe canale rămân brevetate după CO_2 dispozitiv laser decât după utilizarea procedurii laser holmium:YAG, iar leziunile create de cele două proceduri sunt 30
diferite din punct de vedere histologic.

Printr-o toracotomie laterală, sub vedere directă dar fără cardioplegie sau bypass cardiopulmonar, se creează 10 până la 50 (în medie, 24) canale laser în ventriculul stâng. Orificiile epicardice fie se închid spontan, fie prin compresie ușoară directă.

Mecanismul de acțiune

S-a propus ca canalele transmiocardice să rămână deschise după TMLR și pot duce la angiogeneză (Casa 30-3). [100] Din păcate, multe dintre canale se închid la scurt timp după procedură și există puține date obiective care să susțină angiogeneza crescută. [101 , 102] Un studiu de autopsie a arătat microinfarcte în zonele din jurul canalelor TMLR, cu dovezi de fibroză

†††††††††††Nu au fost efectuate studii dublu-orb controlate simulat la pacienții cu angină invalidantă care nu sunt candidați pentru o procedură de revascularizare.

Mecanismul prin care durerea este atenuată este fie inhibarea directă a căilor senzoriale care transportă stimulii durerii, fie reducerea ischemiei miocardice. [95]

Studii clinice. Îmbunătățirea duratei efortului și o creștere a timpului până la deprimarea segmentului ST și o reducere a sarcinii ischemice totale cu SCS în comparație cu martorii au fost bine documentate (Tabelul 30-2). [83-86] Producția de lactat a fost, de asemenea, redusă în timpul anginei și SCS induse de stimulare. Din păcate, este dificil să se efectueze un studiu controlat cu placebo, deoarece stimularea produce parestezie. A existat îngrijorarea că abolirea durerii cu SCS poate duce la ischemie miocardică nepercepută de pacient și că un episod prelungit de ischemie silențioasă ar putea duce la IM. Studiile în condiții de stimulare controlată arată că pragul durerii este diminuat, dar nu este eliminat [91 , 95] și că sunt necesare rate de stimulare mai mari pentru a produce angina. [91 , 95] În condițiile creșterii frecvenței cardiace induse de efort, pacientul încă percepe durerea anginoasă în ciuda SCS, deși la o frecvență cardiacă mai mare. [95]

Studiile de monitorizare Holter la 19 pacienți au arătat o reducere marcată a episoadelor ischemice și ameliorarea simptomelor în timpul SCS în comparație cu valorile inițiale pre-SCS. [89] Nicio ectopie ventriculară nu a fost indusă de SCS. [89] Studiile au arătat, de asemenea, că SCS exercită efecte antianginoase și reduce necesarul miocardic de oxigen. Ischemia miocardică este calmată, dar nu abolită, iar pragul durerii este crescut în timpul stimulării SCS. [89,91,95]

Într-un studiu recent efectuat la pacienți cu angină pectorală stabilă și angină pectorală de clasa III și IV CCS, 104 pacienți au fost fie randomizați la operație de bypass coronarian, fie la tratament cu SCS. Ameliorarea simptomelor a fost experimentată de 80% dintre pacienții din grupul de chirurgie de bypass coronarian și 84% dintre pacienții din grupul SCS. [94] A existat o reducere marcată a frecvenței anginei pectorale în ambele grupuri. A existat o creștere mai mare a muncii maxime efectuate în grupul chirurgical decât în grupul SCS, iar pacienții au obținut un produs de presiune mai mare și au avut mai puțină depresie a segmentului ST în grupul de bypass coronarian. [94] Mortalitatea în grupul cu bypass coronarian a fost ridicată în comparație cu grupul SCS (șapte pacienți vs. un pacient), cu rate similare de infarct miocardic nonfatal (șapte pacienți față de șapte pacienți).

Într-o analiză retrospectivă a pacienților tratați cu SCS, [91] 103 dintre cei 517 pacienți au murit la 23 de luni, dar au prezentat anterior o reducere a frecvenței anginei pectorale. Acesta a fost un studiu observațional și nu un studiu controlat; prin urmare, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

Într-un studiu deschis, unic, randomizat, de stimulare a măduvei spinării versus revascularizarea miocardică percutanată (PTMR) la pacienții cu angină refractară, au existat revascularizări și au miocard viabil, dar ischemic. Procedura efectuată cu CO_2 lasere și lasere holmium:YAG au fost aprobate de Comitetul de dispozitiv al FDA pentru utilizare clinică la pacienții fără opțiune (adică, pacienți care nu sunt candidați pentru revascularizare sau care prezintă un risc foarte mare din cauza condițiilor comorbide).

Studiile inițiale deschise necontrolate la pacienții cu angină refractară au raportat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor anginoase și a perfuziei miocardice la imagistica cu taliu la mai mult de 75% dintre pacienți pe o perioadă de urmărire de 12 luni după TMLR în comparație cu observațiile inițiale (Tabelul 30-3). [100.103-107] Studiile deschise necontrolate au confirmat aceste observații pentru până la 3 până la 5 ani de observații. [100,103-107] Cu toate acestea, aceste studii au fost observaționale și nu randomizate sau controlate simulat. [103] Îmbunătățirea perfuziunii miocardice raportată în studiile anterioare este discutabilă din cauza lipsei de reproductibilitate în timpul studiilor secvențiale. [108]

Schofield și colegii au comparat TMLR cu CO_2 laser plus tratament medical continuat până la tratament medical numai

locală și denervare cardiacă. [102] Mecanismul exact prin care TMLR ameliorează angina rămâne speculativ, deși denervarea cardiacă rămâne un mecanism probabil. [102, 103]

Studii clinice

Revascularizarea transmiocardică cu laser (TMLR) a fost efectuată numai la pacienții care nu sunt candidați pentru

CASETA 30-3 Revascularizare transmiocardică cu laser

Mecanismul de acțiune propus

- Mecanismul exact necunoscut
- Creșterea fluxului de sânge către miocard prin canalele laser (majoritatea canalelor se închid spontan în timp)
- Neovascularizare (angiogeneză) (nedovedită)
- Denervare cardiacă (probabilă)

la 188 de pacienți cu angină pectorală CCS clasa III sau IV. [109] Pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un grup de tratament. La 12 luni, acest studiu nu a reușit să arate o diferență statistică în capacitatea de efort sau distanța de mers pe jos de 12 minute între cele două grupuri. Rata mortalității perioperatorii a fost ridicată în grupul TMLR (5%), dar mortalitatea la 12 luni a fost similară în cele două loturi. În ceea ce privește simptomele subiective, a existat o îmbunătățire semnificativă a clasei funcționale CCS anginoase și o scădere semnificativă a nevoii de medicamente antianginoase și mai puține spitalizări în grupul cu laser. Acest studiu nu a reușit să arate o îmbunătățire obiectivă a duratei exercițiului, care a fost obiectivul principal al studiului. [109]

TABLE 30—3 Clinical Trials with Transmyocardial Laser Revascularization (TMLR)

Trial*	Outcome
Open, uncontrolled reports	Improvement in anginal symptoms. Improvement in myocardial perfusion in >75% of patients.
CO_2 laser plus medical treatment vs. medical treatment[83]	No difference in exercise capacity or 12-minute walk test. Significant reduction in angina frequency. Periprocedural mortality (5%). No difference in mortality at 12 months.
CO_2 laser plus medical treatment vs. medical treatment[112,113]	Improvement in Canadian Cardiovascular Score (CCS) angina class and quality-of-life score. Improvement in thallium perfusion. Periprocedural mortality 3%. No difference in mortality at 12 months. High crossover rate in medical group.
CO_2 laser plus medical treatment vs. medical treatment[110]	Improvement in New York Heart Association (NYHA) angina class. Reduction in hospitalizations for unstable angina by 55% at 3-5 years follow-up. Increased incidence of heart failure; no difference in mortality or incidence of myocardial infarction at 3-5 years.
Holmium: YAG laser plus medical treatment	No difference in myocardial perfusion or ejection fraction or mortality at 12 months in treatment vs. medical treatment.[113] Significant increase in exercise duration and angina functional class.

*There are no sham-controlled trials with TMLR in patients with disabling angina who are not candidates for revascularization.

30

În studiul randomizat norvegian, TMLR CO_2 laser plus tratamentul medical optim a fost comparat cu tratamentul medical optim la 100 de pacienți cu angină pectorală de clasă III și IV de New York Heart Association. [110, 111] Clasa anginei s-a îmbunătățit la 12 luni, [110] o îmbunătățire încă prezentă la 3 până la 5 ani. [111] Spitalizările pentru UA au fost reduse cu 55% în grupul TMLR după 3 până la 5 ani, dar nu la 12 luni. [111] Tratamentul insuficienței cardiace a crescut după TMLR, dar nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea sau incidența IM în grupul TMLR comparativ cu grupul medical. [111]

Frazier și colegii au randomizat 182 de pacienți, cu mulți pacienți în clasa funcțională IV a anginei CCS (69%), fie la tratament medical plus TMLR CO_2 procedura sau tratament medical. [112] La 12 luni, a existat o îmbunătățire semnificativă a clasei funcționale a anginei pectorale, a calității vieții și a imagisticii cu taliu computerizat cu emisie de un singur foton. A existat, de asemenea, o reducere marcată a respitalizării pentru angină instabilă în grupul TMLR comparativ cu grupul medical (2% față de 59%). Cu toate acestea, ratele de supraviețuire la 12 luni au fost similare.

Rata mortalității perioperatorii a procedurii TMLR a fost de 3%. A existat o rată mare de încrucișare cu TMLR în grupul tratat medical.

Într-un alt studiu, TMLR plus tratamentul medical continuat comparativ cu tratamentul medical în monoterapie la 275 de pacienți cu angină refractară a arătat o îmbunătățire semnificativă a clasei funcționale a anginei CCS, o rată mai mare de supraviețuire fără evenimente cardiace, o scădere a internărilor în spitale legate de inimă și o rată mai mare de eșec al tratamentului. [113] În grupul TMLR plus tratament medical continuu, în ciuda unei îmbunătățiri a calității vieții, perfuzia miocardică nu a fost diferită între cele două grupuri, așa cum a fost evaluată prin imagistica cu taliu. A existat o rată mare de trecere de la grupul medical la terapia TMLR.

TMLR cu laser holmium:YAG plus tratament medical a fost comparat cu tratamentul medical la 182 de pacienți cu angină pectorală de clasa funcțională CCS III sau IV. [114] Nu au existat diferențe în perfuzia miocardică sau fracția de ejecție între cele două grupuri, măsurate prin ecocardiografie și scanarea cu taliu cu dipiri damol. Ratele de mortalitate au fost, de asemenea, similare la 12 luni. A existat o creștere semnificativă a duratei efortului și o îmbunătățire a clasei funcționale a anginei după terapia TMLR.

TMLR ca opțiune de tratament a fost aprobată după ce procedura TMLR a fost documentată pentru a îmbunătăți clasa funcțională a anginei CCS în comparație cu terapia medicală. Nu au fost efectuate studii controlate de simulare.

Revizuirea datelor publicate cu CO_2 sau holmium:YAG TMLR arată rezultate contradictorii: Unele studii arată o îmbunătățire a perfuziei miocardice, iar altele nu arată nicio îmbunătățire. În mod similar, efectele TMLR asupra duratei efortului în diferite studii au arătat fie nicio îmbunătățire , fie o creștere semnificativă. Singura constatare consecventă a tuturor studiilor a fost o îmbunătățire a clasei funcționale a anginei CCS cu una sau două grade. Niciunul dintre studii nu a arătat un beneficiu al mortalității. Controversa a fost discutată în mai multe publicații. [103.107-109] Morbiditatea și mortalitatea perioperatorie a procedurii rămân surse de îngrijorare majoră. [115]

Prin urmare, se recomandă prudență în interpretarea datelor, mai - ales în absența unui grup placebo. O rată ridicată de ameliorare a simptomelor și a clasei funcționale la pacienții cu angină pectorală a fost raportată cu tratamentul placebo în studiile cu medicamente [7, 19]. și într-un studiu recent intervențional controlat simulator cu TMLR percutanat. [116] Procedura Vineberg (implantarea arterei mamare interne direct în miocard) a fost în vogă la începutul anilor 1960, dar s-a dovedit ulterior a fi ineficientă și abandonată. Astfel, utilizarea de rutină a TMLR nu poate fi recomandată la pacienții cu angină refractară care nu sunt candidați pentru revascularizare din cauza morbidității și mortalității perioperatorii inițiale ridicate legate de TMLR. [103, 114] Sunt necesare studii controlate simulat pentru a demonstra că TMLR este superior terapiei medicale continue.

S-a susținut că un studiu controlat de simulare nu este etic cu TMLR deoarece este necesară o toracotomie și o astfel de procedură nu va fi acceptabilă pentru pacient, chirurg sau FDA. Prin urmare, la pacienții care rămân foarte simptomatici în ciuda terapiei medicale maxime, TMLR poate fi o opțiune chiar dacă răspunsul se poate datora unui efect placebo al procedurii, deoarece, în toate studiile publicate, clasa funcțională CCS a anginei s-a îmbunătățit. Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că mulți dintre acești pacienți refractari se îmbunătățesc cu timpul cu terapia medicală optimă continuă. [117] Prin urmare, este necesar un studiu controlat simulator înainte ca TMLR să poată fi acceptat ca terapie de rutină la pacienții cu angină invalidantă care nu sunt candidați pentru revascularizare.

Transmiocardic percutan Revascularizare cu laser

Acceptarea TMLR pentru tratarea pacienților cu angină fără opțiune a condus la o utilizare mai largă a dispozitivului. [104-106] Cu toate acestea, TMLR necesită expertiză și este asociată cu o mortalitate și morbiditate perioperatorie semnificative. [115] Pentru a evita complicațiile periprocedurale, au fost concepute catetere percutanate și a devenit fezabilă efectuarea revascularizării miocardice cu laser prin abord arterial femural retrograd, creând canale laser din cavitatea ventriculului stâng în miocard. [118]

Studii clinice

Două studii deschise timpurii au arătat rezultate încurajatoare (Tabelul 30-4). [118, 119] În studiul Potential Angina Class Improvement from Intramyocardial Channels (PACIFIC), 221 de pacienți cu angină CCS clasa III sau IV care a fost refractară la tratament medical și nu este adecvat pentru revascularizare au fost randomizați la PTMLR plus tratament medical sau doar la tratament medical. [120] La 12 luni, a existat o creștere semnificativă a duratei totale a efortului și o îmbunătățire a scorului clasei anginoase și a calității vieții, dar mortalitatea a fost similară în cele două grupuri. Incidența infarctului miocardic nu a fost evaluată. Într-un alt studiu pe 330 de pacienți cu angină refractară CCS clasa II până la IV, tratamentul medical cu PTMLR plus tratament medical a condus la o îmbunătățire a toleranței la efort și la îmbunătățirea clasei anginei și a calității vieții. [120] Din nou, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea în cele două grupuri.

Aceste studii nu au fost controlate prin simulare. Având în vedere efectul placebo cunoscut la pacienții cu angină pectorală, Leon și colegii [116] au efectuat un studiu controlat simulator. În acest studiu randomizat dublu-orb — Direct myocardial revascularization In Regeneration of Endomyocardial Channel Trial (DIRECT) — 298 de pacienți au fost randomizați la PTMLR cu crearea a 20 până la 25 de canale, o procedură PTMLR scăzută cu crearea a 10 până la 15 canale sau o procedură simulată cu laser (fără canale 30). Studiul a fost oprit prematur la 6 luni, deoarece a existat o creștere similară a duratei exercițiului pe banda de alergare în rândul celor trei grupuri. Mai mult, timpul până la ischemia electrocardiografică indusă de stres (deprimarea segmentului ST de 1 mm) și timpul până la debutul anginei au fost, de asemenea, similare între cele trei grupuri. A existat o reducere similară a clasei anginei CCS și o îmbunătățire a indicilor de calitate a vieții în cele trei grupuri. Incidența decesului și a IM a fost, de asemenea, similară.

Rezultatele acestui studiu controlat simulator au fost complet diferite de studiile deschise necontrolate raportate anterior și studiile randomizate, care au fost comparate cu tratamentul medical, prin faptul că nu a existat nicio îmbunătățire obiectivă sau subiectivă în grupul PTMLR față de grupul tratat simulat. The

TABLE 30-4

Trial Results of Percutaneous Transmyocardial Laser Revascularization (PTMLR)

Trials	Results
Open-label uncontrolled reports[117,118]	Reduction in angina frequency.
PTMLR plus medical treatment vs. medical treatment in Canadian Cardiovascular Score (CCS) angina class III and IV[119]	Significant increase in exercise duration and an improvement in angina CCS functional class and quality-of-life measurements at 12 months. Mortality similar in two groups.
PTMLR plus medical treatment vs. medical treatment in CCS class II-IV refractory angina[120]	Increase in exercise duration and improvement in angina functional class. No difference in mortality at 12 months.
PTMLR plus medical treatment vs. medical treatment in patients with refractory angina and occluded coronary arteries[121]	Similar improvements in functional class and exercise duration at 6 months. No differences in mortality or myocardial infarction rates.
PTMLR plus medical treatment vs. sham procedure plus medical treatment[115]	Trial stopped prematurely at 6 months; no difference in mortality, exercise duration, CCS angina functional class, quality-of-life indices, ischemic threshold, mortality, and myocardial infarction incidence.
PTMLR plus medical treatment vs. sham procedure plus medical treatment[122]	12-month study in 298 patients. No difference in mortality, exercise duration, CCS angina functional class, quality-of-life indices, ischemic threshold, mortality, and myocardial infarction incidence.

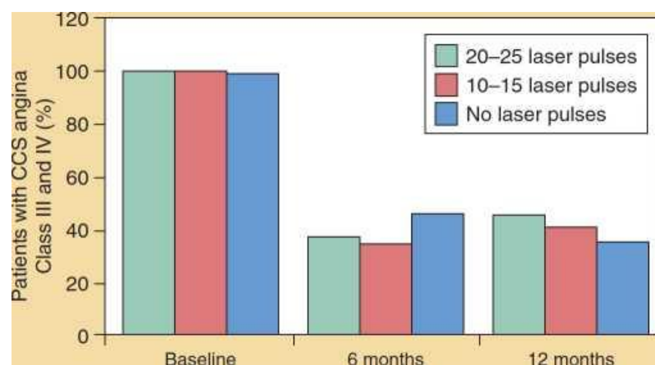


FIGURE 30-2 Effects of PTMLR compared to a Sham procedure on CCS angina class. There were reductions in CCS angina class in each treatment group but there were no differences between PTMLR and Sham groups. *(From Leon MB, Kornowski R, Down WE, et al; A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. JACC 2005;46:1812-1819.)*

Studiul DIRECT evidențiază importanța unui grup tratat cu placebo pentru a evalua PTMLR sau orice alt dispozitiv sau procedură chirurgicală și documentează în mod clar un răspuns placebo marcat chiar și la pacienții foarte simptomatici cu boală coronariană.

Într-un alt studiu randomizat, single-orb, PTMLR cu laser holmium:YAG plus terapia medicală maximă ($n = 71$) a fost comparată cu terapia medicală maximă ($n = 70$) la pacienții cu angină refractară cauzată de una sau mai multe ocluzii coronariene totale. [121] S-a încercat intervenția coronariană percutanată la toți pacienții, dar procedura nu a avut succes la toți pacienții înscriși în studiu. Pacienții au fost puternic sedați și nu știau dacă au fost tratați ulterior cu PTMLR sau nu. La 6 luni, clasa anginei s-a îmbunătățit cu două sau mai multe clase la 49% dintre pacienții tratați cu PTMLR și la 37% dintre cei alocați terapiei medicale maxime *(P* = 0,33). Creșterea mediană a duratei exercițiului de la momentul inițial la 6 luni a fost de 64 de secunde cu PTMLR față de 52 de secunde cu tratament medical maxim (*P* = 0,73). Nu au existat diferențe în ratele de deces la 6 luni (8,6% față de 8,8%), infarct miocardic (4,3% față de 2,9%) sau orice tip de revascularizare (4,3% față de 5,3%) în grupurile PTMLR și, respectiv, maxim de terapie medicală (*P* = NS pentru toți). Un alt studiu realizat de Leon și colegii nu a reușit să arate o îmbunătățire a duratei exercițiilor fizice, crescând calitatea vieții după 12 luni de PTMLR, comparativ cu procedura simulată. [122] Aceste observații confirmă datele publicate cu studii de
30
medicamente la pacienții cu angină pectorală stabilă, la care au fost raportate în mod constant o îmbunătățire obiectivă a performanței la efort și o reducere marcată a frecvenței anginei pectorale în timpul tratamentului placebo . PTMLR rămâne un dispozitiv de investigare și nu este aprobat pentru utilizare clinică de către FDA.

Rezultatele studiului DIRECT [116, 122] și un singur studiu PTMLR orb [121] ridică o preocupare majoră cu privire la rezultatele larg acceptate ale procedurii TMLR discutate anterior cu CO_2 și dispozitive holmium:YAG, care nu au fost controlate prin simulare. [109-114]

Un raport recent acordat de Institutul Național de Sănătate și Clinical Excel din Regatul Unit a concluzionat că revascularizarea percutanată cu laser pentru angina pectorală refractară a fost ineficientă și a fost asociată cu o morbiditate crescută și a prezentat riscuri inacceptabile de siguranță. [123] Prin urmare, această procedură nu trebuie utilizată.

Contrapulsatie cu pompa cu balon intra-aortic

Contrapulsarea pompei cu balon intra-aortic (IABPCP) crește fluxul sanguin coronarian în diastolă și îmbunătățește golirea sistolica VS. Tehnica este eficientă în controlul anginei și reducerea ischemiei miocardice la pacienții cu angină instabilă refractară. Acest mod de tratament este utilizat ca punte înainte de intervenția chirurgicală de bypass coronarian sau în timpul cateterismului cardiac și PCI la pacienții cu compromis hemodinamic. Cu toate acestea, dispozitivul crește riscul de complicații locale și de ischemie a membrelor în cazul utilizării prelungite. [124] Nu există niciun rol pentru IABPCP la pacienții cu angină invalidantă care nu sunt candidați pentru revascularizare, deoarece poate fi dificil să înțărcați un pacient de IABPCP, ceea ce poate duce la complicații ischemice locale grave care necesită intervenție chirurgicală vasculară locală sau chiar amputarea piciorului. [124]

MAI NOU PROMITĂTOR DAR TRATAMENTE NEPROVEDATE

Suplimente alimentare cu arginină

Într-un raport din 2000 [125] în ceea ce privește pacienții cu angină stabilă de clasa II sau III, un baton alimentar îmbogățit cu D -arginină și o combinație de alți nutrienți a crescut durata totală a efortului, a îmbunătățit calitatea vieții, dar nu a avut niciun efect asupra manifestărilor electrocardiografice ale ischemiei. Arginina a condus, de asemenea, la îmbunătățirea vasodilatației arterei brahiale mediate de flux. Aceste observații confirmă rapoartele anterioare care arată efectele benefice ale L -argininei asupra toleranței la efort și a funcției endoteliale la pacienții cu boală coronariană stabilă. [126, 127]

Aceste observații sunt de interes; Sunt necesare studii controlate cu placebo la pacienții cu angină invalidantă pentru a vedea dacă arginina și alte suplimente nutritive ameliorează angina pectorală în acest grup.

Estrogen și Testosteron

În ciuda efectelor vasculare documentate, nu există studii care să fi evaluat utilitatea acestor medicamente la pacienții cu angină refractară. Este puțin probabil ca aceste medicamente să fie evaluate, având în vedere efectele adverse raportate în timpul terapiei pe termen lung și potențialul de creștere a riscului de cancer.

Terapia genică angiogenă

La pacienții cu boală coronariană, vasele de sânge colaterale sunt adesea vizibile în timpul angiografiei și aceste vase se deschid ca răspuns la ischemia miocardică cronică. Cu toate acestea, fluxul sanguin colateral este inadecvat la mulți pacienți cu angină invalidantă, în special în perioada de creștere a cererii miocardice de oxigen. Stimularea angiogenezei prezintă o abordare atractivă și suplimentară sau alternativă pentru tratamentul bolii coronariene. [128] La modelele animale de ischemie miocardică, s-a raportat o creștere a colateralului coronarian cu administrarea continuă de agenți în artera coronară stângă și cu transfer de gene intracoronare de factor de creștere fibroblastic (FGF) și transfer de gene mediat de adenovirus al acidului dezoxiribonucleic complementar și pentru factorul de creștere endotelial vascular (VEGF). [129-131] Rezultate încurajatoare au fost raportate în studiile de fază I și pilot cu VEGF și factor de creștere a fibroblastelor (Tabelul 30-5). [132-139]

Injectarea directă a proteinei FGF în miocard în momentul intervenției chirurgicale de bypass coronarian a dus la dovezi angiografice ale formării colaterale îmbunătățite. [136, 138]

Într-un studiu randomizat dublu-orb, dozele mici și mari de VEGF recombinat, administrate intravenos, au fost

TABELUL 30-5 Rezultatele studiilor ale terapiei cu gene și celule angiogenice

Încercări	Rezultate
Terapia genică	
Injectarea directă de VEGF și factori de creștere a fibroblastelor	Formarea de garanții îmbunătățite; rezultate încurajatoare la nivelul miocardului. [136, 138]
VEGF versus placebo intravenos [139, 143]	Nu există diferențe în ceea ce privește
PGF-2 față de placebo [143]	Nu există nicio diferență în ceea ce privește durata exercițiului între cele două grupuri. Analiza subgrupurilor a arătat o îmbunătățire în grupul cu doză mare, dar nu mică; necesită confirmare în
Ad5-FGF4 cu etichetă deschisă	Efecte benefice asupra frecvenței anginei
ad5-FGF4 vs. loc bo [144, 145]	Nicio creștere a duratei efortului sau reducerea dimensiunii defectului ischemic reversibil după ad5-FGF4.
Terapia celulară	
Terapia celulară [147, 148]	Studiile inițiale par încurajatoare cu reducerea MACE și reducerea clasei de angină pectorală CCS și defecte ischemice reversibile de perfuzie.

comparativ cu placebo la 178 de pacienţi cu angină pectorală stabilă care nu erau potriviţi pentru revascularizare. [139] La 60 de zile, a existat o creștere a duratei exercițiului după VEGF și placebo, un obiectiv principal al studiului. De asemenea, au existat îmbunătățiri în clasa funcțională a anginei, dar nu au existat diferențe în perfuzia miocardică după terapia cu VEGF în comparație cu placebo. La 120 de zile, clasa funcțională a anginei a fost mai bună, dar nu a putut fi detectată nicio îmbunătățire a duratei efortului după terapia cu VEGF în comparație cu placebo.

Într-un alt studiu, diferite doze dintr-o singură injecție intracoronară de FGF-2 au fost comparate cu placebo într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a implicat 337 de pacienți. [140] La 90 de zile, a existat o creștere a duratei exercițiilor fizice atât în grupul activ, cât și în cel placebo, fără nicio diferență statistică între grupurile FGF și placebo. Acesta a fost obiectivul principal al studiului. De asemenea, FGF-2 nu a îmbunătățit perfuzia miocardică . Administrarea FGF-2 a conferit o îmbunătățire a clasei funcționale anginei la 90 de zile, dar nu la 180 de zile.

Aceste două studii dublu-orb, controlate cu placebo, nu au reușit să arate efecte benefice ale VEGF intravenos sau ale FGF-2 administrate intravenos și în artera coronară. Aceste constatări contrastează direct cu rezultatele benefice raportate în studiile deschise. [141 - 142]

Într-un alt studiu pe 178 de pacienți cu angină refractară, nu a existat niciun beneficiu general după 120 de zile după tratamentul cu VEGF, comparativ cu placebo. [143] Analiza subgrupului a arătat o îmbunătățire a clasei de angină pectorală în grupul cu doze mari, dar nu și în grupul cu doză mică, comparativ cu placebo. Rămâne de văzut dacă aceste rezultate pot fi confirmate în studii adecvate.

S-a sugerat că terapia genică poate fi superioară terapiei cu proteine, deoarece endoteliul vascular sau miocardul , sau ambele, pot încorpora gene, permițând producerea susținută de proteină angiogenă. Studiile deschise la oameni au produs efecte benefice. [144] Cu toate acestea, niciunul dintre aceste studii nu a fost controlat cu placebo. [144] Într-un raport din 2001 de 79 de pacienți cu boală coronariană, siguranța și efectele anti-ischemice ale diferitelor doze de adenovirus uman intracoronar-5 care codifică factorul 4 de creștere a fibroblastelor umane (ad5-FGF4) au fost evaluate la pacienții cu angină cronică stabilă indusă de efort din clasa II sau III de CCS. [144] Durata totală a exercițiului a fost crescută cu 1,3 minute după terapia genică, comparativ cu o creștere de 0,7 minute cu placebo *(P* = NS). Studiul nu a fost suficient de puternic pentru a evalua efectele răspunsului la doză. Analiza subgrupului a arătat o creștere semnificativă a duratei efortului la pacienții cu durata inițială a efortului de 10 minute sau mai puțin. Cu toate acestea, semnificația acestei constatări rămâne discutabilă. Un alt studiu cu ad5-FGF4 intra coronarian nu a reușit să arate îmbunătățirea defectului de perfuzie reversibil, comparativ cu placebo, la 52 de pacienți cu angină refractară. [145] Autorii, totuși, au raportat o reducere semnificativă a dimensiunii defectului ischemic după ad5-FGF4 (4,2% < 0,001) și nicio îmbunătățire după placebo (1,6%, *P* = 0,32) în comparație cu valorile inițiale. Semnificația acestor constatări asupra unui efect surogat rămâne îndoielnică.

Studii ample controlate cu placebo cu terapie genică nu sunt disponibile la pacienții cu angină invalidantă care nu sunt eligibili pentru revascularizare, iar rezultatele studiilor în curs de desfășurare la acest grup de pacienți sunt așteptate cu nerăbdare. Preocupările privind creșterea aterosclerozei și posibilitatea apariției unor neoplasme secundare terapiei genice rămân o îngrijorare. [130 , 142]

Astfel, în absența unor studii controlate cu placebo care să implice pacienți cu angină refractară, terapia genică rămâne experimentală.

TERAPIA CELULARĂ

Într-un studiu clinic de fază 2, celulele stem autologe CD34+ injectate în miocard la pacienții cu angină refractară au fost raportate a fi sigure, cu o tendință de ameliorare **a** evenimentelor adverse cardiace majore (MACE) 25% față de 12,7% după doze mici și 14,3% pentru doze mari (*P194*). Nu a existat o reducere a episoadelor de angină pe săptămână. [146]

Într-un alt studiu efectuat pe 26 de pacienți, celulele mononucleare autologe de măduvă osoasă neselectate (ABMMC) transplantate prin - tehnica percutanată a sinusului retrograd au fost raportate a fi sigure. [147] Datele au fost raportate la numai 12 din 26 de pacienți. După o urmărire medie de 21 de zile, transplantul ABMMC a condus la ameliorarea semnificativă a simptomelor anginei și la îmbunătățirea clasei funcționale. Acest lucru a fost asociat cu o reducere semnificativă a miocardului ischemic prin studii de tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT).

Aceste studii și alte studii ridică posibilitatea ca terapia celulară să joace un rol în tratarea pacienților cu angină refractară. [148-151] Cu toate acestea, sunt necesare studii ample randomizate controlate cu placebo pentru a stabili acest lucru.

STEN REDUCTOR DE SINUS CORONAR

Într-un studiu pilot pe 15 pacienți cu angină refractară, stent reductor al sinusului coronar introdus percutanat în sinusul coronar, a îmbunătățit clasa de angină CCS la 3 ani de urmărire. [152] Sunt necesare studii controlate simulat înainte de a accepta utilizarea de rutină a acestei proceduri pentru a trata pacienții cu angină refractară.

ANTRENAMENTUL DE EXERCIȚI

Antrenamentul fizic crește durata exercițiului fără angină la pacienții cu angină stabilă. [153] Exercițiul repetat pentru angina pectorală este sigur și poate chiar reduce incidența rezultatelor clinice adverse grave în comparație cu procedurile de revascularizare coronariană percutanată la pacienții cu angină stabilă. [154] Oferă pacienților cu angină refractară siguranța că este sigur să meargă și să facă exerciții fizice până la debutul anginei. S-a dovedit că antrenamentul este sigur și îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică din cauza funcției sistolice reduse a VS. [155] Prin urmare, pacienții cu angină refractară ar trebui încurajați să facă plimbări zilnice. Efectele pe termen lung ale antrenamentului fizic asupra simptomelor și MACE, la pacienții cu angină refractară, ar trebui studiate în studii cu rezultate ample concepute adecvat.

OPIOIDE

La pacienții cu angină pectorală invalidantă severă, utilizarea opioidelor orale și transdermice pentru ameliorarea anginei trebuie luată în considerare în mod serios pentru a îmbunătăți calitatea vieții. O încercare a tratamentului epidural urmat de opioide intratecale ar putea fi benefică. Cu toate acestea, dependența de opioide rămâne o preocupare majoră. O abordare de echipă pentru evaluarea raportului risc-beneficiu și a calității vieții terapiei cronice cu opioide, împreună cu consiliere, este foarte recomandată, deoarece mulți dintre acești pacienți pot trăi încă mult. [123]

INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ (STENTS) PENTRU OCLUZII TOTALE

În trecut, pacienții cu angină refractară care aveau ocluzii coronariene cronice totale (CTO) care furnizează un teritoriu ischemic nu au fost considerați a fi candidați potriviți pentru intervenții coronariene percutanate. Stenturile arterei coronare pentru CTO nu sunt în prezent aprobate de FDA. În

publicată, stentarea CTO s-a dovedit a fi fezabilă și produce ameliorarea anginei pectorale. [156] Aceste rezultate sunt încurajatoare, dar sunt necesare studii simulate controlate înainte de a recomanda această procedură costisitoare pentru a trata pacienții cu angină refractară care au OTC considerate a fi responsabile pentru ischemia miocardică și angina pectorală.

Arterializare venoasă coronariană in situ percutanată

Arterializarea venoasă coronară in situ percutanată (PICVA) redirecționează fluxul de sânge arterial de la o arteră coronară oclusă către vena adiacentă, arterializând astfel vena și asigurând retroperfuzie la miocardul ischemic. [157-159] Un raport izolat de PICVA la un pacient cu angină pectorală de clasa IV CCS, la care tratamentul medical a eșuat și care nu a fost un candidat bun pentru intervenția chirurgicală de bypass coronarian sau intervenția percutanată, a dus la ameliorarea completă a anginei, creșterea perfuziei în zona de ischemie și o creștere a mersului fără angină. [157]

Sunt necesare studii controlate simulat înainte ca această procedură să poată fi utilizată pentru a trata pacienții cu angină invalidantă.

30TERAPIA DE ULTIMĂ RESORȚIE

Dacă toate opțiunile eșuează și pacientul continuă să fie invalid cu angină pectorală, transplantul cardiac trebuie luat în considerare ca o opțiune cu condiția să nu existe o boală cerebrovasculară concomitentă sau o altă afecțiune comorbidă care scurtează supraviețuirea. Supraviețuirea pe termen lung fără simptome este bună la pacienții selectați după transplant. Inimile donatorilor sunt rare, iar transplantul cardiac este de obicei oferit doar pacienților mai tineri cu angină refractară, care nu au alte afecțiuni comorbide . Totuși, ateroscleroza coronariană accelerată a grefei transplantate rămâne o preocupare.

Cele mai bune opțiuni disponibile pentru tratarea anginei invalidante

Un număr tot mai mare de pacienți care nu sunt candidați pentru revascularizare prezintă angină invalidantă. [160, 161] Trebuie optimizat terapia antianginoasă și utilizarea terapiei agresive hipolipemiante la toți astfel de pacienți. Pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat.

Mulți pacienți se îmbunătățesc cu terapia medicală optimă. Este justificat un studiu cu bepridil la pacienți selectați în locul altor blocante ale canalelor de calciu, cu condiția să nu existe contraindicații și să fie informat pacientul cu privire la riscul unei posibile torsade vârfurilor. Agenții antianginosi mai noi, cum ar fi trimetazidina și ranolazina, pot fi încercați ca terapie suplimentară pentru ameliorarea simptomatică; cu toate acestea, studiile adecvate cu acești agenți la pacienții cu angină refractară lipsesc. [162]

Niciun studiu mare controlat cu placebo nu a studiat EECP, SCS sau TMLR la pacienții cu angină invalidantă. În studiile controlate cu placebo, terapia cu proteine PTMLR și VEGF și FGF-2 nu au fost superioare terapiei simulate (placebo). Acest lucru ridică o preocupare majoră în acceptarea rezultatelor studiilor TMLR, care nu au fost controlate în mod simulat. La pacienții simptomatici, EECP este o opțiune rezonabilă chiar dacă efectele se pot datora parțial unui efect placebo. SCS are efecte fiziologice documentate mai convingătoare și beneficii clinice și ar trebui luată în considerare ca o opțiune la pacienții cu angină invalidantă. Terapia pe bază de celule rămâne o abordare de investigație interesantă.

REFERINȚE

1. Thadani U: Evaluarea beta-blocadei „optimale" în tratarea pacienților cu angină pectorală. Acta Med Scand Suppl 1985;694:179-187.
2. Grupul de lucru al Societății Europene de Cardiologie: Managementul anginei pectorale stabile: Recomandările Grupului de lucru al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 1997;18:394-413.
3. Asirvathan S, Sebastian C, Thadani U: Alegerea celui mai potrivit tratament pentru siguranța anginei stabile: Considerații de siguranță. Drug Safety 1998;19:23-44.
4. Thadani U: Tratamentul anginei stabile. Curr Opin Cardiol 1999;14:349-358.
5. Ghidurile ACC/AHA/ACP-ASIM pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă: Rezumat și recomandări. Circulation 1999;99:2829-2848.
6. Opie LH: Medicamente de primă linie în angina pectorală stabilă cronică: cazul agenților de blocare a canalelor de calciu mai noi și de lungă durată. J Am Coll Cardiol 2000;36:1967-1971.
7. Thadani U: Blocante selective ale canalelor de calciu de tip L, tip T și nespecifice pentru angina pectorală stabilă [Editorial]. Am Heart J 2002;144:8-10.
8. Thadani U: Toleranța la nitrați, rebound și relevanța lor clinică în angina pectorală stabilă, angina instabilă și insuficiența cardiacă. Cardiovasc Drugs Ther 1997;10:735-742.
9. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T și colab.: Meta-analiză a studiilor care compară beta-blocante, antagoniști de calciu și nitrați pentru angina pectorală stabilă. JAMA 1999; 281:1927-1936.
10. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL: Terapia medicamentoasă maximă nu este neapărat optimă în angina pectorală cronică. J Am Coll Cardiol 1984;3:1051-1057.
11. Thadani U: Terapie combinată. Colegiul American de Cardiologie Current Journal Review 1997;6:24-25.
12. Dunselman PH, van Kempen LH, Bouwens LH și colab.: Valoarea adăugării de amlodipină la atenolol la pacienții cu angină pectorală în ciuda beta-blocadei adecvate. Am J Cardiol 1998;81:128-132.
13. Knight CJ, Fox KM; din partea cercetătorilor din studiile europene centralizate în cercetarea anginei (CESAR): Amlodipină versus diltiazem ca tratament antianginos suplimentar la atenolol. Am J Cardiol 1998;81:133-136.
14. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C: Aspirina ca agent terapeutic în bolile cardiovasculare. Circulation 1993;87:659-675.
15. Pitt B, Waters D, Brown WV și colab.: Terapia agresivă pentru scăderea lipidelor în comparație cu angioplastia în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 1999;341:70-76.
16. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT: Rolul în evoluție al statinelor în managementul aterosclerozei. J Am Coll Cardiol 2000;35:1-10.
17. Pepină C: Motivație pentru inhibarea ECA ca terapie anti-ischemică. Eur Heart J 1998;19:G34-G40.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al; pentru Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra - evenimentelor cardiovasculare la pacientii cu risc ridicat. N Engl J Med 2000;342:145-153.
19. Chester MR (ed.): Chronic Refractory Angina, Ediția IV, 2004. Refractory Angina Center: Royal Liverpool și Broad Green University Hospital NHS Trust United Kingdom. Disponibil la http://www.angina.org .
20. Thadani U: Formulare cu eliberare modificată a trimetazidinei pentru controlul excepțional al anginei pectorale: realitate sau ficțiune. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5:331-334.
21. Shapiro W, Dibianco R, Thadani U: Eficacitatea comparativă a 200, 300 și 400 mg de bepridil pentru angina pectorală stabilă cronică. Am J Cardiol 1985;55:36C-42C.
22. Frishman WH, Crawford MW, Dibianco R și colab: Terapia combinată propranolol-bepridil în angina pectorală stabilă. Am J Cardiol 1985;55:43C-49C.
23. Singh BN: Eficacitatea și siguranța comparativă a bepridilului și diltiazemului în angina pectorală stabilă cronică refractară la diltiazem. Grupul de studiu colaborativ Bepridil. Am J Cardiol 1991;68:306-312.
24. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, și colab: Tratamentul combinat în angina de efort stabil folosind trimetazidină și metoprolol. Eur Heart J 2001;22:2267-2274.
25. Sellier P, Broustet JP: Evaluarea efectului anti-ischemic și antianginos la concentrația plasmatică puternică și siguranța trimetazidinei MR 35 mg la pacienții cu angină pectorală stabilă: un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Cardiovasc Drugs 2003;3:361-369.
26. Gupta R, Sawhney JPS, Narain VS: Tratamentul anginei stabile cu eliberare modificată cu trimetazidină în practica indiană de îngrijire primară. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5:325-329.
27. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR: Efectele benefice ale trimetazidinei în inimile ischemice care lucrează ex vivo se datorează unei stimulări a oxidării glucozei secundară inhibării 3-cetoacil coenzimei a tiolazei cu lanț lung. Circ Res 2003;93: e33-37.
28. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser HL: Mecanismul acțiunii ranolazinei pentru a reduce disfuncția diastolică indusă de ischemie. Eur Heart J 2006;8(suppl A):A10-A13.
29. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO și colab.: Supraviețuirea anti-ischemică și pe termen lung în timpul monoterapia cu ranolazină la pacienții cu angină cronică severă: Evaluarea monoterapiei a ranolazinei în angina pectorală stabilă (MARISA). J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-1382.
30. Chaitman BR, Pepine J, Parker JO, et al; pentru Grupul de studiu CARISA: Efectele ranolazinei cu atenolol, amlodipină sau diltiazem asupra toleranței la efort și frecvenței anginei la pacienții cu angină cronică severă: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291:309-316.
31. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A și colab.: Eficacitatea antianginoasă a ranolazinei atunci când este adăugată la tratamentul cu amlodipină: studiul ERICA (Eficacitatea ranolazinei în angina cronică). J Am Coll Cardiol 2006;48:566-575.
32. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, și colab: Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST: studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. JAMA 2007;297:1775-1783.
33. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, și colab.: Efectul ranolazinei, un agent antianginos cu proprietăți electrofiziologice noi, asupra incidenței aritmiilor la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST: Rezultate din

eficiența metabolică cu ranolazina pentru mai puțină ischemie în sindromul coronarian miocardic non-denivelat în infarct miocardic cu supradenivelare a ST. 36 (MERLIN-TIMI 36) studiu controlat randomizat. Tiraj 2007;116:1647-1652.
34. Grupul de studiu IONA: Efectul nicorandilului asupra evenimentelor coronariene la pacienții cu angină stabilă: Studiul randomizat privind impactul nicorandilului în angină (IONA). Lancet 2002;359:1269-1275.
35. Thadani U, et al: Evaluarea eficacității antianginoase și anti-ischemice a nicorandilului: Rezultatele unui studiu multicentric. J Am Coll Cardiol 1994;23:267A.
36. Rajaratnam R, et al: Atenuarea eficacității anti-ischemice în timpul terapiei cronice cu nicorandil la pacienții cu angină pectorală stabilă. Am J Cardiol 1999;83: 1120-1124.
37. Thadani U: Poate nicorandilul să trateze eficient angina pectorală? Nature Clin Pract Cardio- vasc Med 2005;2:2-3.
38. DiFrancesco D: Canale amuzante în controlul ritmului cardiac și modul de acțiune al blocantelor selective. Pharmacol Res 2006;53:399-406.
39. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G: Efectele antianginoase și antiischemice ale ivabradinei, un inhibitor I(f), în angina pectorală stabilă: un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo. Circulation 2003;107:817-823.
40. Tardif JC, Ford I, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigatori: Eficacitatea ivabradinei, un nou inhibitor selectiv I(f), in comparatie cu atenolol la pacientii cu angina cronica stabila. Eur Heart J 2005;26:2529-2536.
41. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM: Eficacitatea și siguranța antianginoasă a ivabradinei în comparație cu amlodipină la pacienții cu angină pectorală de efort stabilă: un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de non-inferioritate de 3 luni. Drugs 2007:67: 393-405.
42. Tardif JC, Ponikowski P, Khahan T; și Investigatorii studiului ASOCIAT: Eficacitatea inhibitorului curent I(f) ivabradină la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă care primesc terapie cu beta-blocant: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 4 luni. Eur Heart J 2009;30:540-548.
43. Fox K, Ford I, Steg PG, et al; în numele anchetatorilor BEAUTIFUL: Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 2008:372:807-816.
44. Fox K, Ford I, Steg PG, et al; în numele anchetatorilor BEAUTIFUL: Frecvența cardiacă ca factor de risc prognostic la pacienții cu boală coronariană și disfuncție sistolică ventriculară stângă (BEAUTIFUL): O analiză de subgrup a unui studiu controlat randomizat. Lancet 2008;372:817-821.
45. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al; pentru investigatorii ESSENCE: o comparație a heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracționată pentru boala coronariană instabilă. N Engl J Med 1997;337:447-452.
46. Investigatorii FRISC II: Tratamentul invaziv în comparație cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă. Studiu prospectiv randomizat multicentric FRISC II fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității la cercetătorii de boală coronariană . Lancet 1999;354:708-715.
47. Fragasso G, Piatti PM, Monti L și colab.: Efectele acute ale administrării heparinei asupra pragului ischemic al pacienților cu boală coronariană: Evaluarea rolului protector al modulatorului metabolic trimetazidină. J Am Coll Cardiol 2002;39: 413-419.
48. Melandri G, Semprini F, Cervi V și colab.: Beneficiul adăugării de heparină cu greutate moleculară mică la tratamentul convențional al anginei pectorale stabile: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Circulation 1993;88:2517-2523.
49. Quyyami AA, Diodati JG, Lakatos E și colab.: Efectele angiogenice ale heparinei cu greutate moleculară mică la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu pilot. J Am Coll Cardiol 1993;22:635-641.
50. Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente Investigatorii studiului: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirină la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001;345:494-502.
51. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; pentru investigatorii TRITON-TIMI 38: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
52. Schoebel FC, Leschke M, Jax TX și colab.: Terapia cu urokinază cronică-intermitentă la pacienții cu boală coronariană în stadiu terminal și angină pectorală refractară: un studiu pilot. Clin Cardiol 1996;19:115-120.
53. Leschke M, Schoebel FC, Mecklenbeck W, et al: Terapia intermitentă pe termen lung cu urokinază la pacienții cu boală coronariană în stadiu terminal și angină pectorală refractară: un studiu randomizat cu răspuns la doză. J Am Coll Cardiol 1996;27:575-584.
54. Kim MC, Kini A, Sharma SK: Angina pectorală refractară: mecanism și opțiuni terapeutice. J Am Coll Cardiol 2002;39:923-934.
55. Ernst E: Terapia de chelare pentru boala coronariană: o privire de ansamblu asupra tuturor investigațiilor clinice. Am Heart J 2000;140:139-141.
56. Knudson ML, Wyse DG, Gailbraith PD și colab.: Terapia de chelare pentru boala cardiacă ischemică: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;287:481-486.
57. Asociația Americană a Inimii: declarație AHA privind terapia de chelare. În: Ghidul AZ de inimă și accident vascular cerebral. Dallas, American Heart Association, 2000. Disponibil la http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4493 .
58. Lawson WE, Hui JC, Soroff HS și colab.: Eficacitatea contrapulsării externe îmbunătățite în tratamentul anginei pectorale. Am J Cardiol 1992;70:859-862.
59. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, și colab: Îmbunătățirea toleranței la efort în urma contrapulsării externe îmbunătățite: efect cardiac sau periferic? Cardiology 1996;87: 271-275.
60. Lawson WE, Hui JC, Lang G: Beneficiul tratamentului în consorțiul de contrapulsare externă îmbunătățită. Cardiologie 2000;94:31-35.
61. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al: Contrapulsarea externă îmbunătățită a îmbunătățit perfuzia miocardică și rezerva de flux coronarian la pacienții cu angină cronică stabilă; Evaluare prin (13) tomografie cu emisie de pozitroni N-amoniac. Eur Heart J 2001;22:1451-1458.
62. Arora R, Chou T, Jain D și colab.: Studiul multicentric al pulsației **341 externe îmbunătățite** (MUST-EECP): Efectul EECP asupra ischemiei miocardice induse de efort și a episoadelor anginoase. J Am Coll Cardiol 1999;33:1833-1840.
63. Arora R, Chou T, Jain D și colab: Efectele contrapulsării externe asupra calității vieții legate de sănătate continuă la 12 luni după tratament. Un substudiu al studiului multicentric al contrapulsării externe îmbunătățite. J Investig Med 2002;50:25- 32.
64. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF: Prognosticul pe termen lung al pacienților cu tratament de angină cu contrapulsatie externă îmbunătățită: studiu de urmărire pe cinci ani. Clin Cardiol 2000;23:254-258.
65. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR, et al: The International EECP Patient Registry (IEPR): Design, metode, caracteristici de bază și rezultate acute. Clin Cardiol 2001;24:435-442.
66. Lawson WE, Kennaed ED, Holubkou R, et al: Beneficiul și siguranța contrapulsării externe îmbunătățite în tratarea pacienților cu boală coronariană cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă. Cardiologie 2001;96:78-84.
67. Urano H, Ikeda H, Ueno T și colab.: Contrapulsarea externă îmbunătățită îmbunătățește toleranța la efort, reduce ischemia miocardică indusă de efort și îmbunătățește umplerea diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2001;37:93-99.
68. Springer S, Fife A, Lawson W, și colab: Efectele psihosociale ale contrapulsării externe îmbunătățite la pacientul cu angină: un al doilea studiu. Psychosomatics 2001;42: 124-132.
69. Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED, et al; pentru Registrul internațional de pacienți cu contrapulsare externă îmbunătățită (IEPR) Investigatorii: Rezultatele de doi ani la pacienții cu angină refractară ușoară tratați cu contrapulsatie externă îmbunătățită. Clin Cardiol 2006;29:69-73.
70. Erdling A, Bondesson S, Petterson T, Edvinsson L: Îmbunătățirea contrapulsării externe în tratamentul anginei pectorale refractare: rezultatul pe doi ani și factorii de bază asociați cu eșecul tratamentului. BMC Cardiovasc Disord 2008; 8:30.
71. Bueno EA, Mamtani R, Frishman WH: Abordări alternative ale managementului medical al anginei pectorale. Acupunctură, stimulare electrică a nervilor și stimulare a măduvei spinării. Heart Dis 2001;3:236-241.
72. Chester M, Hammond C, Leach A: Beneficiile pe termen lung ale blocului ganglionar stelat în angina refractară cronică severă. Pain 2000;87:103-105.
73. Mannheimer C, Carlsson CA, Ericson K și colab.: Stimularea electrică transcutanată în angina pectorală severă. Eur Heart J 1982;3:297-302.
74. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H și colab.: Efectele stimulării nervoase electrice transcutanate la pacienții cu angină pectorală severă. Circulation 1985;71:308-316.
75. Mannheimer C, Carlsson CA, Vedin A, Wilhelmsson C: Stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS) în angina pectorală. Pain 1986;26:291-300.
76. Emanuelsson H, Mannheimer C, Waagstein F, Wilhelmsson C: Metabolismul catecolaminei în timpul anginei pectorale induse de stimulare și efectul stimulării nervoase electrice transcutanate. Am Heart J 1987;114:1360-1366.
77. Mannheimer C, Emanuelsson H, Waagstein F, Wilhemsson C: Influența naloxonei asupra efectelor stimulării nervoase electrice transcutanate de înaltă frecvență în angina pectorală indusă de stimularea atrială. Br Heart J 1989;62:36-42.
78. Magarian GJ, Leikam B, Palac R: Stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS) pentru tratamentul anginei pectorale severe refractară la managementul medical și chirurgical maxim - un raport de caz. Angiology 1990;41;408-411.
79. West PD, Colquhoun DM: TENS în angina pectorală refractară. Trei rapoarte de caz. Med J Aust 1993;158:488-489.
80. Borjesson M, Eriksson P, Dellborg M și colab.: Stimularea nervoasă electrică transcutanată în angina pectorală instabilă. Coron Artery Dis 1997;8:543-550.
81. Borjesson M: Durerea toracică viscerală în angina pectorală instabilă și efectele stimulării nervoase electrice transcutanate. (ZECI.) O recenzie. Herz 1999;24:114-125.
82. Murphy DF, Giles KE: Stimularea coloanei dorsale pentru ameliorarea durerii din angina pectorală intratabilă. Pain 1987;28:365-368.
83. Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA și colab.: Stimularea electrică epidurală a coloanei vertebrale în angina pectorală severă. Br Heart J 1988;59:56-61.
84. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D și colab.: Stimularea electrică epidurală a coloanei vertebrale pentru angina severă: Un studiu al efectelor sale asupra simptomelor, toleranței la efort și gradului de ischemie. Eur Heart J 1992;13:628-633.
85. Harke H, Ladleif HU, Rethage B, Grosser KD: [Stimularea epidurală a măduvei spinării în angina pectorală rezistentă la terapie.] Anestezist 1993;42:557-563.
86. Mannheimer C, Augustinsson LE, Eliasson T: [Stimularea măduvei spinării în angina pectorală severă. Reducerea ischemiei și creșterea calității vieții.] Lakartidningen 1994;91:3257-3261.
87. Jacques L, Napoleon Martinez S, Gagnon RM, et al: [Stimularea epidurală în tratamentul anginei refractare.] Ann Chir 1994;48:764-767.
88. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ și colab.: Stimularea măduvei spinării în angina pectorală cronică de masă intrac: un studiu de eficacitate randomizat, controlat. Am Heart J 1998;136:1114-1120.
89. Hautvast RW, Brouwer J, DeJongste MJ, Lie KI: Efectul stimulării măduvei spinării asupra variabilității ritmului cardiac și ischemiei miocardice la pacienții cu angină pectorală cronică intratabilă: un studiu electrocardiografic prospectiv ambulator. Clin Cardiol 1998;21:33-38.
90. Greco S, Auriti A, Fiume D, et al: Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: A two-year follow up. Pacing Clin Electrophysiol 1999;22: 26-32.
91. Norrsell H, Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C: [Spinal cord stimulation in angina pectoris—what is the current situation?] Lakartidningen 1999;96:1430-1432, 1435-1437.
92. Barolat G, Sharan AD: Tendințele viitoare în stimularea măduvei spinării. Neurol Res 2000;22: 279-284.

93. Latif OA, Nedeljkovic SS, Stevenson LW: Stimularea măduvei spinării pentru angina pectorală cronică de masă intrac: O teorie unificată asupra mecanismului său. Clin Cardiol 2001;24: 533-541.
94. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE și colab.: Stimularea electrică versus bypassul chirurgical al arterei coronare în angina pectorală severă: Studiul ESBY. Circulation 1998;97:1157-1163.
95. Murray S, Collins PD, James MA: Tratament de neurostimulare pentru angina pectorală. Heart 2000;83:217-220.
96. McNab D, Khan SN, Sharples LD, et al: Un studiu deschis, unic, randomizat de stimulare a măduvei spinării vs revascularizare percutanată miocardică cu laser la pacienții cu angină pectorală refractară: studiul SPiRiT. Eur Heart J 2006;27: 1048-1053.
97. Dobias M, Stritesky M, Fricova J, Demes R: Treatment of refractory angina pecto ris: Eur J Anaesthesiol 2007:24:5.
98. Wearn JT, Mettier SR, Klumpp TG, et al: Natura comunicațiilor vasculare dintre arterele coronare și camerele inimii. Am Heart J 1933;9: 143-164.
99. Okada M, Ikuta H, Shimizu K și colab.: Metodă alternativă de revascularizare miocardică prin laser: studiu experimental și clinic. Kobe J Med Sci 1986;32: 151-161.
100. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA și colab: Revascularizarea cu laser transmiocardic: Rezultatele unui studiu multicentric cu revascularizare cu laser transmiocardică utilizată ca terapie unică pentru boala coronariană în stadiu terminal. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113: 645-654.
101. Cherian SM, Bobryshev YV, Liang H și colab.: Analiza ultrastructurală și imunohistochimică a modificărilor miocardice precoce în urma revascularizării cu laser transmiocardic . J Card Surg 2000;15:341-346.
102. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP și colab.: Denervarea simpatică cardiacă după revascularizarea cu laser trans miocardic. Circulation 1999;13;100:135-140.
103. Lange RA, Hillis LD: Revascularizare cu laser transmiocardic. N Engl J Med 1999;341:1075-1076.
104. Burns SM, Sharples LD, Tait S și colab.: Raportul registrului internațional de revascularizare cu laser transmiocardic. Eur Heart J 1999;20:31-37.
105. Nagele H, Stubbe H, Nienaber C, Rodiger W: Rezultatele revascularizării cu laser transmiocardic în
30 boala coronariană nerevascularizată după 3 ani de urmărire. Eur Heart J 1998;19:1525-1530.
106. Horvath KA, Aranki SF, Cohn LH și colab.: Ameliorarea susținută a anginei pectorale la 5 ani după revascularizarea cu laser trans miocardic cu un laser CO_2. Circulație 2001(12 Suppl 1); 104:181-184.
107. Bridges CR: Revascularizarea miocardică cu laser: Controversa și datele. Ann Thorac Surg 2000;69:655-662.
108. Burkhoff D, Jones JW, Becker LC: Variabilitatea defectelor de perfuzie miocardică evaluată prin scintigrafie cu taliu-201 la pacienții cu boală coronariană care nu pot fi supuse angioplastiei sau intervenției chirurgicale bypass. J Am Coll Cardiol 2001;38:1033-1039.
109. Schofield PM, Sharples LD, Caine N și colab.: Revascularizarea cu laser transmiocardic la pacienții cu angină refractară: un studiu controlat randomizat. Lancet 1999;353: 519-524.
110. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M și colab: Revascularizare transmiocardică cu angină pectorală refractară cu laser CO_2: rezultate clinice din studiul randomizat norvegian. J Am Coll Cardiol 2000;35:1170-1177.
111. Aaberge L, Rootwelt K, Blomhoff S, și colab.: Îmbunătățirea simptomatică continuă la trei până la cinci ani după revascularizarea transmiocardică cu laser CO_2. J Am Coll Cardiol 2002;39:1588-1593.
112. Frazier OH, March RJ, Horvath KA: Revascularizarea transmiocardică cu laser cu dioxid de carbon la pacienții cu boală coronariană în stadiu terminal. N Engl J Med 1999;341:1021-1028.
113. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL și colab.: Comparația revascularizării transmiocardice cu terapia medicală la pacienții cu angină refractară. N Engl J Med 1999;341:1029-1036.
114. Burkoff D, Schmidt S, Schulman SP, et al; Tratamentele anginei pectorale - lasere și terapii normale în comparație cu investigatorii (ATLANTIC): revascularizarea cu laser transmiocardică în comparație cu terapia medicală continuă pentru tratamentul anginei pectorale refractare: un studiu prospectiv randomizat. Lancet 1999;354: 885-890.
115. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE și colab.: Morbiditate și mortalitate perioperatorie după revascularizarea cu laser transmiocardic: Incidență și factori de risc pentru evenimente adverse. J Am Coll Cardiol 1999;33:1021-1026.
116. Leon MB, Bain DS, Moses JW și colab: Revascularizarea miocardică cu laser directă cu cartografierea electromecanică Biosense LV la pacienții cu ischemie miocardică refractară : Rezultatele finale ale unui studiu clinic randomizat orb. Prezentat la Late-Breaking Clinical Trials Sessions la ACC 2001. J Am Coll Cardiol 2001;38:595-596.
117. Grambow DW, Topol EJ: Efectul terapiei medicale maxime asupra refractarității anginei pectorale instabile. Am J Cardiol 1992;70:577-581.
118. Kornowski R, Bhargava B, Leon MB: Revascularizarea cu laser transmiocardic percutanat : o privire de ansamblu. Catheter Cardiovasc Interv 1999;47:354-359.
119. Lauer B, Junghans U, Stahl F și colab: Revascu larizarea miocardică percutanată pe bază de cateter la pacienții cu boală coronariană în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol 1999;34:1663-1670.
120. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N și colab.: Revascu larizarea cu laser transmiocardic percutanat pentru angina pectorală severă: studiu randomizat privind îmbunătățirea potențială a clasei din canalele intramiocardice (PACIFIC). Lancet 2000;356:1705-1710.
121. Stone GW, Teirstein PS, Rubensteinet R și colab.: Un studiu prospectiv, multicentric randomizat de revascularizare percutanată cu laser transmiocardic la pacienții cu ocluzii totale cronice nerecanalizabile. J Am Coll Cardiol 2002;39:1581-1587.
122. Leon MB, Kornowski R, Down WE, et al: Un studiu orb, randomizat, controlat cu placebo de revascularizare miocardică percutanată cu laser pentru a îmbunătăți simptomele anginei la pacienții cu boală coronariană severă. JACC 2005;46:1812-1819.
123. Institutul Național pentru Sănătate și Evidență Clinică. Percutaneous laser revascu larisation for refractory angina pectoris, 2009. Disponibil la http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG302Guidance.pdf .
124. Makhoul RG, Cole CW, McCann RL: Complicațiile vasculare ale pompei cu balon intra-aortic. O analiză a 436 de pacienți. Am Surg 1993;59:564-569.
125. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R și colab: L-arginina orală la pacienții cu boală coronariană privind managementul medical. Tiraj 2000;101:2160-2164.
126. Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K: Efectul L-argininei orale suplimentare asupra capacității de efort la pacienții cu angină pectorală stabilă. Am J Cardiol 1997;80:331-333.
127. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, et al: Suplimentarea pe termen lung cu L-arginina îmbunătățește funcția endotelială coronariană a vaselor mici la om. Circulation 1998;97:2123-2128.
128. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E și colab.: Therapeutic angiogenesis. Un singur bolus intraarterial de factor de creștere endotelial vascular mărește revascularizarea într-un model de membru posterior ischemic de iepure. J Clin Invest 1994;93:662-670.
129. Sato K, Latham RJ, Pearlman JD și colab.: Eficacitatea FGF-2 intracoronară versus intravenoasă într-un model de porc al ischemiei miocardice cronice. Ann Thorac Surg 2000;70:2113-2118.
130. Kontos CD, Anexa BH: Angiogeneza. Curr Atheroscler Rep 1999;1:165-171.
131. Losordo DW, Vale PR, Symes JF și colab.: Terapia genică pentru angiogeneza miocardică: Rezultate clinice inițiale cu injectare miocardică directă de phVEGF165 ca terapie unică pentru ischemia miocardică. Tiraj 1998;98:2800-2804.
132. Schumacher B, Pecher P, von Specht BU și colab.: Inducerea neoangiogenezei în miocardul ischemic de către factorii de creștere umani: Primele rezultate clinice ale unui nou tratament al bolii coronariene. Circulation 1998;97:645-650.
133. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR și colab.: Terapia genică a angiogenezei: evaluarea de fază I a administrării directe intramiocardice a unui vector de adenovirus care exprimă ADNc VEGF121 la persoanele cu boală coronariană severă semnificativă clinic. Circulație 1999;100:468-474.
134. Thadani U. Angină recurentă și refractară în urma procedurilor de revascularizare la pacienții cu angină stabilă. Coron Artery Dis 2004;15:S1-S4.
135. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR și colab.: Evaluarea de șase luni a unui studiu de fază I a terapiei genice angiogenice pentru tratamentul bolii coronariene folosind administrarea directă intramiocardică a unui vector de adenovirus care exprimă ADNc VEGF121. Ann Surg 1999;230:466-470.
136. Laham RJ, Selke FW, Edelman ER, et al: Livrarea locală perivasculară a factorului de creștere a fibroblastelor de bază la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian: Rezultatele unui studiu de fază I randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Tiraj 1999;100:1865-1871.
137. Udelson JE, Dilsizian J, Laham RJ, et al: Angiogeneza terapeutică cu factor de creștere a fibroblastelor recombinant-2 îmbunătățește anomaliile de perfuzie miocardică de stres și repaus la pacienții cu boală coronariană cronică simptomatică severă. Tiraj 2000;102:1605-1610.
138. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR și colab.: Evaluarea de șase luni a unui studiu de fază I a terapiei genice angiogenice pentru tratamentul bolii coronariene folosind administrarea directă intramiocardică a unui vector de adenovirus care exprimă ADNc VEGF121. Ann Surg 1999;230:466-470.
139. Henry TD, Anexă, BH, Azrin MA și colab.: Rezultatele finale ale studiului VIVA de rhVEGF pentru angiogeneza terapeutică umană. Circulation 1999;100(Suppl I):476 (rezumat).
140. Simons M, Anexa BH, Laham RJ, și colab.: Tratamentul farmacolog al bolii coronariene cu factor de creștere a fibroblastelor recombinant-2: studiu clinic controlat, dublu-orb, randomizat. Circulation 2002;105:788-793.
141. Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM și colab.: Administrarea intracoronară a factorului de creștere a endoteliului vascular uman recombinat la pacienții cu boală coronariană. Am Heart J 2001;142:872-880.
142. Epstein SE, Kornowski R, Fuchs S, Dvorak HF: Terapia angiogeneză. În mijlocul hype-ului, potențialul reflectat de efecte secundare grave. Circulation 2001;104:115-119.
143. Henry TD, Anexa BH, McKendall GR, et al, VIVA Investigators. Studiul VIVA: factorul de creștere endotelial vascular în ischemie pentru angiogeneza vasculară. Circulation 2003;107:1359-1365.
144. Grines CL, Watkins MW, Helmer G și colab.: Studiu de terapie genică angiogenă (AGENT) la pacienții cu angină pectorală stabilă. Tiraj 2002;105:1291-1297.
145. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al: Angiogene GENe Therapy (AGENT-2) Study Group. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al terapiei cu gene Ad5FGF-4 și efectul acesteia asupra perfuziei miocardice la pacienții cu angină stabilă. J Am Coll Cardiol 2003;42:1339-1347.
146. Losordo DW: studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al injectării intramiocardice de celule CD34+ autologe pentru tratamentul anginei refractare. Prezentat la reuniunea anuală a ACC, martie 2009.
147. Tuma-Mubarak J, Fernândez-Vina R, Carrasco-Yalân A, et al: Refractory angina treatment by percutaneous retrograde sinus technique transplantation of unselected autologous bone marrow mononuclear cells: long-term follow-up. Cardiovascular Revascularization Medicine 2007;8:153-154.
148. Losordo DW, Dimmeler S: Angiogeneza și vasculogeneza terapeutică pentru boala ischemică. Partea I: Citokine angiogene. Tiraj 2004;109:2487-2491.
149. Yousef M, Schannwell CM, Kostering M, et al: Studiul BALANCE. Beneficiul clinic și rezultatul pe termen lung după transplantul de celule de măduvă osoasă autologă intracoronariană la pacienții cu infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2009;53: 2262-2269.
150. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, și colab.: Injecție miocardială de măduvă osoasă autologă pe bază de cateter la pacienții fără opțiune cu boală coronariană avansată: un studiu de fezabilitate. J Am Coll Cardiol 2003;41:1721-1724.
151. Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Ghidul clinicianului pentru angiogeneză. Tiraj 2003;108:2613-2618.
152. Banai S, Ben Muvhar S, Parikh KH, et al: Stent reductor de sinus coronarian pentru tratamentul anginei pectorale cronice refractare: un studiu prospectiv, deschis, multicentric, de fezabilitate de siguranță, primul la om. J Am Coll Cardiol 2007;49:1783-1789.

153. Ornish D, Scherwitz LW, Billing JH, et al: Modificări intensive ale stilului de viață pentru inversarea bolii coronariene. JAMA 1998;280:2001-2007.

154. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, și colab.: Angioplastia coronariană percutanată în comparație cu antrenamentul fizic la pacienții cu boală coronariană stabilă: **un** studiu randomizat. Tiraj 2004;109:1371-1378.

155. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; pentru investigatorii HF-ACTION: Eficacitatea și siguranța antrenamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA 2009; 301:1439-1450.

156. Grantham JA, Marso SP, Spertus J și colab.: Angioplastie cu ocluzie totală cronică în Statele Unite. JACC Cardiovasc Interv 2009;2:479-486.

157. Kay EB, Suzuki A: Retroperfuzie venoasă coronară pentru revascularizarea miocardică. Ann Thorac Surg 1975;19:327-330.

158. Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E și colab.: Arterializare venoasă coronariană percutanată in situ: Raportul primului bypass arterial coronarian pe bază de cateter uman. Tiraj 2001;103:2539-2543.

159. Fitzgerald PJ, Hayase M, Yeung AC și colab.: Noi abordări și conducte: Arterializare venoasă in situ **343** și bypass arterial coronarian. Curr Interv Cardiol Rep 1999;1:127-137.

160. Mukherjee D, Bhatt D, Roe MT și colab: Revascularizarea miocardică directă și angiogeneza : Câți pacienți ar putea fi eligibili? Am J Cardiol 1999;84:598-600.

161. Manheimer C, Camici P, Chester MR și colab.: Problema anginei refractare: un raport al grupului de studiu comun ESC privind tratamentul anginei refractare. Eur Heart J 2002;23:355-370.

162. Thadani U: Managementul actual al anginei cronice stabile. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9(Suppl 1):S11-S29.

CHAPTER 31

Dietary Intervention in Coronary Care Units and in Secondary Prevention

Michel de Lorgeril and Patricia Salen

Prevenirea secundară a bolii coronariene (BCC) trebuie inițiată imediat după prima manifestare clinică a CC; la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), este în timpul șederii inițiale în unitatea coronariană (UCC). La acești pacienți, prevenirea ar trebui să se concentreze pe reducerea riscului de evenimente cardiace recurente și deces; cele două cauze principale ale morții cardiace la acești pacienți sunt moartea subită cardiacă (SCD) și insuficiența cardiacă cronică (ICC), adesea ca urmare a unui nou eveniment coronarian. Mecanismul principal pentru astfel de evenimente recurente este ischemia miocardică rezultată din eroziunea plăcii aterosclerotice sau ulcerația asociată de obicei cu inflamația în plăci tinere bogate în lipide care conțin mai mulți acizi grași saturați și nesaturați decât colesterolul (vezi capitolele 6 și 7).

Aceste priorități în prevenirea secundară diferă de cea a prevenției primare, unde principalele ținte sunt factorii de risc tradiționali (de exemplu, fumatul, dislipidemia, diabetul , supraponderalitatea sau obezitatea, hipertensiunea arterială) și markerii surogat. Acestea ar trebui consolidate și controlul lor mai strict după un SCA, în timp ce se adaugă altele, în principal prevenirea aritmiilor maligne , a SCD și a altor morbidități asociate cu disfuncția ventriculară stângă. SCD reprezintă mai mult de 50% din mortalitatea cardiacă la acești pacienți, [1] este adesea imprevizibilă și apare în mare parte în afara spitalului, unde resursele terapeutice nu sunt cel mai adesea disponibile.

Acest capitol acoperă aceste aspecte ale prevenției secundare, concentrându-se mai mult pe rezultatul clinic decât pe markerii surogat. Într-adevăr, evaluarea nutrițională și consilierea personalizată sunt cheia oricărui program de prevenire, la fel ca antrenamentul, intervențiile comportamentale, cum ar fi sprijinul pentru renunțarea la fumat și terapia medicamentoasă. Programul de prevenire dietetică este inițiat în mod obișnuit în timpul spitalizării după un prim eveniment de CHD; pe măsură ce șederea în spital se scurtează, predarea are loc de îndată ce pacientul este receptiv în primele 48 de ore și continuă în centrele de prevenire cardiacă. Astfel de programe sunt mai bine dezvoltate sub îndrumarea unui dietetician specializat și în strânsă colaborare cu cardiologul pacientului și medicul primar pentru a asigura consistența și continuitatea îngrijirii după externarea din spital.

O listă de recomandări alimentare simple de introdus în viața de zi cu zi va fi oferită la sfârșitul capitolului pentru mulți pacienți și familii cărora le este dificil un program de reeducare formal și drastic, recunoscând că aceste recomandări vor fi minime și nu vor înlocui o abordare mai globală.

DIETA MEDITERRANEANĂ: RAȚIUNE ȘI DOVĂRI PENTRU BENEFICIUL EI

Există acum un oarecare consens pentru a - recomanda modelul de dietă mediteraneană pentru prevenirea secundară a CHD, deoarece niciun alt model alimentar nu a fost testat cu succes până acum la pacienții cu SCA. Spre deosebire de - abordările dietetice standard, care urmăresc o reducere a nivelurilor de lipoproteină cu densitate scăzută a colesterolului (LDL-C), s-a dovedit că dieta mediteraneană îmbunătățește supraviețuirea, în principal prin reducerea deceselor cauzate de CHD și, de asemenea, din alte boli cronice diferite, inclusiv cancerul. În plus, dieta mediteraneană poate fi eficientă în reducerea aterosclerozei coronariene și a riscului de complicații fatale ale aterosclerozei, cum ar fi moartea subită și insuficiența cardiacă congestivă. În cele din urmă, spre deosebire de terapiile medicamentoase, nu a fost raportat niciun efect secundar dăunător utilizând acest tip de dietă.

Studiile epidemiologice prospective privind CHD au arătat diferențe importante în ratele mortalității la diferite populații, care ar putea avea legătură cu diferențele în obiceiurile alimentare. [2-4] Acesta este cazul protecției relative împotriva CHD și a anumitor tipuri de cancer în populațiile mediteraneene, care a fost legată de obiceiurile alimentare. [3,4]

Totuși, studiile epidemiologice oferă doar asocieri între factorii de risc și punctele finale clinice, nu relații cauzale; asociațiile pot fi confundate de mai mulți factori, inclusiv situația economică și disponibilitatea sistemelor extinse de sprijin social. În mod clar, studiile randomizate sunt singura modalitate de a face

asigurați-vă că un anumit model alimentar are ca rezultat un efect protector semnificativ împotriva complicațiilor CHD.

Unele studii alimentare în prevenirea primară sau secundară a CHD au raportat o reducere semnificativă a riscului de CHD, în special în ceea ce privește mortalitatea [4-8] în timp ce alții nu. [5] Încercările de succes în general au testat modele alimentare caracterizate printr-un aport scăzut de grăsimi totale, saturate și polinesaturate cu omega-6 [6,7] și un aport crescut de acizi grași omega-3 [6-8] fără a viza în primul rând o reducere a nivelului de colesterol din sânge. Două dintre aceste încercări [6,7] a inclus, de asemenea, un aport ridicat de fructe și legume proaspete, leguminoase și cereale care conțin cantități mari de fibre, antioxidanți, minerale, proteine vegetale și vitamine din grupul B. Credibilitatea acestor studii a fost întărită considerabil de o serie de studii care arată efectele protectoare majore ale majorității acestor alimente și nutrienți [8-17] cu un accent deosebit pe acizii grași omega-3 vegetali și marini. [6-9]

Lyon Diet Heart Study a fost un studiu randomizat single-orb de prevenire secundară, menit să testeze dacă o dietă mediteraneană experimentală ar putea reduce riscul de reapariție a unui eveniment ischemic după un prim infarct miocardic. Ea a arătat o reducere semnificativă a ratelor complicațiilor cardiovasculare. [7,18,19,20] În plus, studiul a sugerat că dieta protejează și de cancer. [21] Deși sunt justificate studii suplimentare pentru a confirma datele despre cancer, acestea sunt în conformitate cu mai multe studii care sugerează că factorii dietetici sunt importanți în cancerul și prevenirea cancerului. [22-28]

Un studiu observațional recent și amplu într-o populație din SUA a furnizat dovezi puternice pentru un efect benefic al bunei aderări la un model alimentar mediteranean asupra riscului de mortalitate de orice cauză, inclusiv decesele cardiovasculare și cauzate de cancer. [29] Ei susțin concluziile lor privind studiile epidemiologice anterioare din afara SUA - care raportau date similare privind mortalitatea cu dieta mediteraneană. [30, 31] Într-un alt studiu pe 74.886 de femei din SUA urmate timp de aproximativ 20 de ani, o aderență mai mare la dieta mediteraneană a fost asociată cu un risc mai scăzut de complicații ale CHD și accident vascular cerebral. [32]

Aceste studii epidemiologice [29-32] confirmă constant rezultatele studiului Lyon Diet Heart Study. [33] De interes, studiul Lyon Heart nu a arătat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește principalii factori de risc convenționali, inclusiv colesterolul din sânge și tensiunea arterială, sugerând că efectul său protector este în mare măsură independent de factorii convenționali.

Scorurile dietei care sunt utilizate pentru a evalua conformitatea cu modelul alimentar mediteranean în diferitele studii epidemiologice [29-32] sunt în general neperformante și nu surprind diferitele aspecte practice ale dietelor tradiționale mediteraneene. Clinicienii și pacienții ar trebui să cunoască câteva elemente fundamentale ale dietei mediteraneene sunt:

1. O mare varietate de legume de sezon crude, uneori gătite, pe tot parcursul anului, adesea asociate cu cantități mari de ceapă, usturoi, pătrunjel, rozmarin, oregano, cimbru și alte ierburi aromatice.
2. Fructe pe tot parcursul anului, atât proaspete, cât și uscate (în timpul verii, pentru consum iarna, de exemplu, caise și struguri).
3. Diverse nuci (migdale, alune), în special nucile care sunt bogate în acid alfa-linolenic (ALA), principala plantă omega-3 și o caracteristică majoră a dietelor tradiționale mediteraneene. [4] Există multe alte surse de ALA în dietele mediteraneene, inclusiv multe tipuri de salate, cum ar fi purslane [34] și produse de la animale hrănite cu furaje bogate în ALA, cum ar fi semințele de in (iepure, ouă și pui, produse lactate).
4. Boabele, de preferință integrale, în special grâu sub formă de pâine, fermentate cu drojdie naturală și uneori aromate cu semințe de in bogate în ALA. Grâul folosit în dietele tradiționale mediteraneene (cum ar fi legumele și fructele) nu conține pesticide, deoarece nu sunt produse ale agriculturii industriale.
5. Pește gras, inclusiv hamsii, sardine, macrou, dorada **345** și ton roșu, toate bogate în acizi grași omega-3 cu lanț foarte lung (marin). O altă sursă de acizi grași omega-3 marini indispensabili sunt ouăle de pui hrănit cu semințe de in și, eventual, consumul moderat de vin pentru un efect I similar cu consumul de pește. [35]
6. Uleiul de măsline, principalul ulei comestibil folosit în jurul zonei 31 mediteraneene, slab saturat și bogat-mononesaturat. Cu toate acestea, raportul grăsimi mononesaturate-grăsimi saturate folosit de epidemiologi nu captează o lipidă caracteristică majoră a dietei mediteraneene, care este de fapt săracă în omega-6 și bogată în acizi grași omega-3. Raportul omega-6/omega-3 a fost propus ca o componentă majoră a unei diete sănătoase. [36]
7. În contradicție cu mulți experți, populațiile mediteraneene mănâncă în mod tradițional produse lactate, deși sunt făcute din lapte de capră și oaie și nu din lapte de vacă. În mod important, acestea sunt consumate ca forme fermentate de brânză și iaurt și aproape niciodată ca lapte, unt sau smântână.
8. Populațiile mediteraneene nu sunt vegetariene. Ei mănâncă ouă bogate în ALA și cantități mici de carne, în principal carne slabă, cum ar fi iepure, pui și rață. Carnea de vită sau de porc, sau ambele, sunt și ele în meniu în nordul zonei, în timp ce mielul este carnea preferată pentru mesele festive din sud. De asemenea, este important de menționat că peste tot în zona mediteraneană dieta include o mulțime de leguminoase și, prin urmare, este bogată în proteine vegetale.
9. Consumul moderat de alcool, în principal în timpul meselor, este o caracteristică majoră a dietei mediteraneene. Principala băutură alcoolică este vinul, în special vinul roșu, o sursă majoră de diferiți polifenoli (de fapt, vinul este un amestec de etanol și polifenoli). La sud de Marea Mediterană, principala sursă de polifenoli sănătoși nu este vinul, ci ceaiul negru fermentat (un amestec de apă și polifenoli). Astfel, majoritatea oamenilor care trăiesc în zona mediteraneană sunt mari consumatori de diverși polifenoli ale căror efecte asupra sănătății [37] sunt încă probabil subestimate considerabil de către oamenii de știință și medici; acestea nu au fost încă incluse în scorurile dietei utilizate de epidemiologi.

Apar întrebări cu privire la cât de eficient este consumul moderat de alcool și la ce ar trebui să spună cardiologii pacienților cu risc de deces.

Literatura medicală și științifică arată că consumul moderat de alcool (1-2 băuturi/zi pentru femei și 2-4 băuturi/zi pentru bărbați) este de obicei asociat cu o speranță de viață mai bună în populația generală, precum și la pacienții cu CHD stabilită. [38-41] În absența unui studiu controlat, care nu este fezabil nici din punct de vedere tehnic, nici etic, principala întrebare pentru medici rămâne dacă asocierea inversă dintre consumul moderat de alcool și complicațiile CHD este o relație cauză-efect. Unii consideră că majoritatea studiilor care raportează protecția legată de alcool prezintă părtiniri, principala reținută fiind „prejudecățile care renunță la alcool”, sugerând că cei care nu consumă alcool (grupul de referință în majoritatea studiilor) includ băutorii care au renunțat recent din cauza unei boli, ceea ce duce la un risc mai mare pentru așa-zișii care nu beau în comparație cu cei moderați. Studiile prospective anterioare privind băutorii ușoare (mai degrabă decât cei care nu beau) ca grup de referință nu au susținut o astfel de părtinire, iar un studiu recent care a luat în considerare foștii băutori și cei care se abțin pe termen lung au confirmat un adevărat efect protector al consumului moderat de alcool în comparație cu cei care se abțin pe termen lung. [41] Limitările acestui studiu au inclus o dimensiune mică a eșantionului, puțini foști băutori și puține decese cardiace și o urmărire scurtă care a dus la un efect protector mai puțin decât în alte populații și meta-analize care au arătat că consumul moderat de alcool cu 30% reducere a mortalității cardiace și 20% reducere a mortalității de toate cauzele. [38] În total, aceste date susțin puternic o relație cauză-efect între alcoolul moderat

346 băutură și supraviețuire mai bună. Aceste cifre sunt considerabile în ceea ce privește sănătatea publică și se compară cu cele observate I cu terapia medicamentoasă preventivă.

În absența studiilor clinice și a dovezilor miologice definitive ale epidemii I , ne putem baza oarecum pe plauzibilitatea biologică. Pe lângă efectele binecunoscute ale alcoolului asupra colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL), hemostazei (prin reducerea funcției trombocitelor și a nivelului de fibrinogen) și rezistența la insulină, date recente indică faptul că consumul moderat de alcool poate avea un efect protector direct asupra miocardului ischemic, [42.] și interacționează pozitiv cu acizii grași omega-3 [35] cunoscuți a fi foarte protectori în prevenirea secundară, în special împotriva SCD. [9]

Astfel, cardiologii care îngrijesc pacienții cu risc crescut de infarct miocardic (IAM) post-acut ar trebui să ia în considerare consumul moderat de alcool, cu un nivel de dovezi similar cu alte măsuri de prevenire a morții subite, cum ar fi abținerea fumatului , exercițiul fizic regulat, o dietă mediteraneană (din care băutul de vin este una dintre caracteristicile majore), procedurile de profilaxie cu medicamente (terapie medicamentoasă de defibrilare implantabilă, defibrilație replantabilă, defibrilator) la pacienții candidați. Consumul de alcool poate fi la fel de eficient în acest scop ca și scăderea agresivă a colesterolului, [38-41] deoarece efectele statinelor asupra SCD nu sunt clar documentate.

Consumul de vin și statinele au efecte pleiotrope diferite, cu semnificația fiziopatologică corespunzătoare, care rămâne de înțeles mai bine. Alcoolul acționează asupra funcției trombocitelor și coagulării pentru a influența tromboza, asupra funcției leucocitelor pentru a afecta procesele inflamatorii și asupra incidenței aritmiilor ventriculare maligne, a mecanismelor patofiziologice care sunt toate importante în sindroamele coronariene acute și MSC. [43] Riscurile sexului neprotejat, violenței și accidentelor, reprezentând principala morbiditate și mortalitate legate de alcool în rândul tinerilor și în rândul consumatorilor intensi de alcool, sunt mult mai puțin o problemă la pacienții de vârstă mijlocie sau îmbătrâniți cu CHD. În cele din urmă, cardiologii ar trebui să-și amintească că consumul moderat de alcool este un lubrifiant social și o caracteristică majoră a stilului de viață, adesea asociat cu sentimentul de „joie de vivre”, în special în sudul Europei, leagănul dietei mediteraneene.

Recomandările pentru abordarea pacienților sunt următoarele: (1) depistarea băutorilor intensi, actuali sau trecuti, pentru a-i avertiza că există o modalitate de a bea care poate fi benefică pentru sănătate și una care poate fi dăunătoare și că abținerea este mai bună decât abuzul, (2) să identifice nebăutorii care se abțin pe ideea greșită că orice băutură alcoolică , în special în contextul băuturii moderate, nu este dăunătoare pentru sănătate, în special în contextul băuturii moderate. dieta mediteraneană tradițională este cea mai eficientă modalitate de a preveni atât complicațiile letale, cât și cele nefatale ale CHD. [39] Acest lucru este valabil și în Europa de Nord și la bătrânețe. [46] Sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege pe deplin mecanismele acestei protecții.

Răspunsul la întrebarea dacă consumul de vin este superior altor băuturi alcoolice pentru prevenirea complicațiilor aterosclerotice nu este cunoscut, dar datele observaționale și meta-analiza sugerează că vinul poate fi de fapt mai protector decât berea și băuturile spirtoase. [47]

PREVENIREA ALIMENTARĂ A MORTII SUBITE CARDIACE

SCD este, de obicei, definită ca moartea dintr-o cauză cardiacă care apare în interval de 1 oră de la debutul simptomelor. [48] În prezent, este atribuită aritmiei cardiace, deși este bine recunoscut că clasificarea bazată numai pe circumstanțe clinice este uneori înșelătoare. Amploarea problemei este considerabilă, deoarece SCD este o manifestare foarte frecventă, adesea prima manifestare a CHD și reprezintă mai mult de 50% din mortalitatea cardiovasculară în țările dezvoltate. [1, 48] Cel mai frecvent, SCD apare fără simptome prodromale și în afara spitalului. Deoarece până la 80% dintre pacienții cu BSC suferă de CHD [49], epidemiologia și potențialele abordări preventive ale MSC ar trebui, teoretic, să fie paralele cu cele ale CHD. Cu alte cuvinte, orice tratament care vizează reducerea bolii coronariene este preventivă pentru MSC.

Pește, acizi grași n-3 și brusc Moartea cardiacă

Ipoteza conform căreia consumul de pește poate proteja împotriva MSC este derivată din rezultatele unui studiu de prevenire secundară, Studiul Diet And Reinfarction Trial (DART), care a arătat o reducere semnificativă cu 30% a mortalității totale și cardiovasculare la pacienții care au cel puțin două porții de pește gras pe săptămână. [8] Autorii au sugerat că efectul protector al peștilor ar putea fi explicat prin prevenirea fibrilației ventriculare (FV), deoarece apariția nefatale nu a fost influențată. Această ipoteză a fost în concordanță cu dovezile experimentale care sugerează că acizii grași polinesaturați (PUFA) n-3, acizii grași dominanti în uleiul de pește și peștele gras, ar putea preveni apariția FV în contextul ischemiei și reperfuziei miocardice la diferite modele animale. [50, 51] Folosind un model elegant in vivo de SCD la câini, Billman și colegii au demonstrat o reducere izbitoare a FV în urma administrării intravenoase de PUFA n-3 pur, incluzând atât acizii grași cu lanț lung prezenți în uleiul de pește, cât și acidul alfa-linolenic, părintele lor PUFA n-3 găsit în unele uleiuri vegetale. [52] Autorii au explicat această protecție la efectele electrofiziologice ale PUFA n-3 liber care s-au împărțit în fosfolipidele sarcolemei fără a lega covalent niciun constituent al membranei celulare. Acești acizi grași atunci când sunt ingerați sunt încorporați de preferință în fosfolipidele membranare. [53] Nair și colegii săi au arătat, de asemenea, că un grup foarte important de acizi grași liberi neesterificați se localizează în miocardul normal și că cantitatea de n-3 PUFA este crescută printr-o dietă suplimentată cu n-3 PUFA. [53] Ischemia eliberează rapid fosfolipaze și lipaze care promovează eliberarea de noi acizi grași din fosfolipide, inclusiv predominant acizi grași n-3 [53] care măresc și mai mult rezervorul de acizi grași n-3 liberi antiaritmici. Este important să ne amintim că lipoprotein lipaza este deosebit de activă în urma consumului de n-3 PUFA. [54] O ipoteză pentru a explica aceste efecte antiaritmice este o modulare a mai multor canale ionice membranare în timpul ischemiei, [55] inclusiv efecte inhibitoare asupra curentului rapid de sodiu, INa, [56] și curentul de calciu de tip L, ICaL. [57]

Studiile recente efectuate la pacienții cu ICD cu risc crescut de FV pe o cardiomiopatie ischemică sau neischemică au furnizat, totuși, date contradictorii privind eficacitatea în prevenirea MSC. [58-60] Administrarea acizilor grași omega-3 în dietă este, așadar, recomandată numai la pacienții cu deficit, [61] și nu de rutină la toți pacienții cu ICD.

Alte mecanisme potențiale pentru un beneficiu PUFA n-3 în SCD este un rol concurent în formarea eicosanoizilor care sunt precursorii unei game largi de lipide bioactive puternice și diverse din punct de vedere structural (inclusiv eicosanoide, prostaglan dins și tromboxani), despre care [se] crede că joacă un rol în ischemie și reperfuzie [induse632] · o reducere a variabilității ritmului cardiac. [64, 65] Studiile clinice au furnizat rezultate contradictorii privind eficacitatea PUFA n-3 în CHD.

Într-un studiu de caz-control bazat pe populație, Siscovick și colegii de muncă au analizat utilizarea PUFA n-3 în rândul pacienților cu stop cardiac primar, în comparație cu martorii de vârstă și sex. [66] Datele au indicat că aportul de aproximativ 5 până la 6 grame de PUFA n-3 pe lună (o cantitate furnizată prin consumul de pește gras o dată sau de două ori pe săptămână) a fost asociat cu o reducere cu 50% a riscului de stop cardiac. Valoarea datelor a fost întărită de măsurarea nivelurilor n-3 PUFA în membrana celulelor roșii din sânge, iar rezultatele au fost în concordanță

cu cele ale multor studii de cohortă, dar nu cu toate. [67], [68] Majoritatea studiilor, cu toate acestea, nu au raportat un efect specific al SCD.

Într-un studiu prospectiv amplu care a inclus mai mult de 20.000 de participanți, cu o perioadă de urmărire extinsă până la 11 ani, Albert și colegii de muncă au examinat ipoteza că consumul de pește ar putea avea proprietăți antiaritmice și ar putea preveni MSC. [13] În cadrul studiului, riscul de MSC a fost cu 50% mai mic pentru bărbații care consumau pește cel puțin o dată pe săptămână decât pentru cei care consumau pește mai puțin de o dată pe lună. Consumul de pește nu a fost legat de moartea cardiacă non-subită, sugerând că principalul efect protector al peștelui (sau n-3 PUFA) ar putea fi legat de un efect asupra aritmiei. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele ale DART [8] dar diferă de cele ale studiului Chicago Western Electric, în care a existat o asociere inversă semnificativă între consumul de pește și moartea cardiacă non-subită, dar nu și cu SCD. [14] Mai mulți factori metodologici pot explica discrepanța dintre cele două studii, unul fiind criteriul de clasificare a deceselor în ultimul studiu. Din nou, aceste observații ilustrează limitările studiilor observaționale și necesitatea unor studii randomizate pentru a oferi o demonstrație clară a relațiilor cauzale.

Studiul GISSI-Prevenzione a abordat problema beneficiilor pentru sănătate ale alimentelor bogate în PUFA n-3 și ale suplimentului cu vitamina E , printre 11.324 de pacienți care au supraviețuit unui miocardic acut, pacienții au supraviețuit timp de cel puțin trei luni. Toți pacienții au fost sfătuiți să urmeze o dietă de tip mediteranean și au fost repartizați aleatoriu într-un studiu de proiectare factorială 2 x 2 la suplimente de PUFA n-3 (0,8 g pe zi), vitamina E (300 mg pe zi), ambele sau niciunul timp de 3,5 ani. Analizele secundare au inclus mortalitatea globală, mortalitatea cardiovasculară (CV) și MSC. Tratamentul cu PUFA n-3 a scăzut semnificativ cu 15% riscul finalului primar compus din deces, IAM non-fatal sau accident vascular cerebral. Mortalitatea globală a fost redusă cu 20%, mortalitatea CV cu 30%, SCD cu 45%, aceasta a reprezentat mai târziu cele mai multe dintre beneficiile observate în punctul final primar compozit. Nu au existat diferențe între grupurile de tratament pentru evenimentele nonfatale, un rezultat comparabil cu cel al studiului DART. [8] În rezumat, studiul randomizat GISSI, studiile controlate anterioare, [6-8] studii observaționale la scară largă [13,66,67] iar datele experimentale [50-53] toate susțin un efect al n-3 PUFA de a reduce SCD la pacienții cu CHD. Acest efect protector al n-3 PUFA asupra SCD a fost mai mare la subgrupurile de pacienți mai conformați cu dieta mediteraneană, [9], [38.] sugerând o interacțiune pozitivă între n-3 PUFA și unele componente ale dietei mediteraneene care nu sunt îmbogățite în n-6 PUFA și sărace în grăsimi saturate, dar bogate în acid oleic vegetal, diverși antioxidanți și fibre și un consum moderat de alcool. [35]

Mai mult, studiile recente efectuate la pacienți cu ICD și disfuncție ventriculară stângă după IAM sau boală cardiacă structurală nu au reușit, totuși, să arate un beneficiu al suplimentelor cu ulei de pește la doze similare cu cele testate în GISSI-Prevenzione. [58-60] O explicație ar putea fi aceea că pacienții înscriși în aceste trialuri nu aveau deficiențe în PUFA n-3, care este un factor de risc major pentru MSC. Sunt necesare noi studii pentru a investiga starea reală a PUFA n-3 la acești pacienți specifici și subgrupurile care pot beneficia.

Pe scurt, dovezile existente susțin teoria conform căreia un aport de n-3 PUFA la o cantitate de aproximativ 1 g pe zi, fie ca suplimente, fie prin consumul de cel puțin două porții mari (aproximativ 200 g) de pește gras/săptămână, ajută la prevenirea MSC în prevenirea secundară. În prezent, nu există motive pentru a recomanda un aport mai mare de 1 până la 2 g de PUFA n-3/zi. Doza care trebuie recomandată la pacienții cu risc ridicat și în prevenirea secundară a MSC necesită investigații suplimentare.

Acizi grași saturați, acid oleic, acizi grași trans și acizi grași n-6

În ceea ce privește alți acizi grași dietetici, experimentele pe animale indică clar că o dietă bogată în acizi grași saturați

este asociat cu o incidență ridicată a aritmiei ventriculare induse de ischemie și **reperfuzie** , în timp ce PUFA fie din familia n-6, fie din familia n-3 reduc acest risc. [50-52] Cele mai multe, dar nu toate studiile epidemiologice mari au arătat asocieri consistente I între aportul de acizi grași saturați și mortalitatea I CHD. [69] SCD nu a fost, totuși, un punct final înregistrat în majoritatea acestor studii. O demonstrație clară a unei relații cauzale între acizii grași saturati din dietă și SCD ar necesita organizarea unui studiu randomizat, care nu ar fi acceptabil din punct de vedere etic. Astfel, pe lângă efectul acizilor grași saturați asupra nivelului de colesterol din sânge, mecanismul(ele) presupus(e) prin care grăsimile saturate cresc mortalitatea CHD rămâne neclar. Dacă datele experimentale, care - demonstrează un efect proaritmic al acizilor grași saturați ar fi confirmate la om, primul tratament ar fi reducerea drastică a aportului de grăsimi saturate. Acest lucru a fost făcut în studiile dietetice randomizate și, așa cum era de așteptat, rata SCD a scăzut în grupurile experimentale. [5-7] Efectul benefic nu poate fi, totuși, atribuit în întregime reducerii grăsimilor saturate, deoarece alți factori dietetici potențial antiaritmici, inclusiv n-3 PUFA, au fost, de asemenea, modificați în aceste studii.

Spre deosebire de n-3 PUFA, puține date au fost publicate până acum la oameni cu privire la efectul n-6 PUFA asupra riscului de MSC. Roberts și colegii au raportat că conținutul procentual de acid linoleic (LA; PUFA n-6 dominant în dietă) în țesutul adipos (un indicator al aportului alimentar pe termen lung) a fost invers legat de riscul de MSC, [70.] sugerând că pacienții cu risc de MSC pot beneficia de creșterea aportului lor alimentar de n-6 PUFA, în special LA, ca pentru n-3 PUFA, dar cu un grad mai mic de eficacitate în majoritatea experimentelor. [50-52] În plus, dietele îmbogățite în PUFA n-6 prin creșterea conținutului de LA fac lipoproteinele mai susceptibile la oxidare, [71.] care teoretic a contraindicat având în vedere oxidarea presupusă a lipoproteinelor în procesul inflamator asociat cu rapirea plăcii de ateroscleroză și SCD. [75-78] De fapt, majoritatea dietelor bogate în PUFA n-6 nu au reușit să îmbunătățească prognosticul general al pacienților cu CHD. [5] În studiul de dietă din Los Angeles, care a fost un studiu mixt de prevenire primară și secundară, înlocuirea grăsimilor saturate cu PUFA n-6, a fost asociată cu o reducere a SCD (18 față de 27), dar acest beneficiu a fost compensat de o rată mai mare a mortalității totale, în special din cauza cancerului (85 față de 71). [79] Astfel de efecte negative nu au fost raportate cu PUFA n-3. Astfel, în ciuda efectului benefic al n-6 PUFA asupra nivelului de lipoproteine, care ar putea, teoretic, să reducă SCD pe termen lung prin reducerea dezvoltării aterosclerozei, pare de preferat să nu se mărească consumul de n-6 PUFA peste cantitățile necesare pentru a preveni deficiențele esențiale în acizi grași n-6%, LA4% (aproximativ 6% grasi, LA4% aport), cantități care se găsesc în dieta occidentală medie actuală. Un bun înlocuitor al grăsimilor saturate este grăsimea vegetală mononesaturată (acid oleic). Modelul dietei mediteraneene, deci conține combinația optimă de acizi grași pentru a preveni SCD, profitând de efectele antiaritmice, antioxidante și hipolipide ale alimentelor. [4], [80]

În cele din urmă, Roberts și colegii nu au raportat nicio relație semnificativă între izomerii trans ai oleic și LA din țesutul adipos și riscul de SCD, [81.] întrucât Lemaitre și colegii sai au descoperit că izomerii trans membrana celulară ai LA, dar nu și ai acidului oleic sunt asociați cu o creștere mare a riscului de stop cardiac primar. [82]

lipsesc date specifice umane privind efectul acizilor grași saturați asupra SCD, rezultatele mai multor studii arată că aportul acestora ar trebui redus în prevenirea secundară a CHD (cel puțin pentru a reduce reactivitatea trombocitară). În ciuda unui posibil efect benefic asupra riscului de MSC, creșterea consumului de PUFA n-6 nu ar trebui recomandată în practica clinică pentru pacienții cu CHD stabilită. Diete care includ aport redus de acizi grași saturati (precum și izomeri trans

din LA) și PUFA n-6 (dar suficient pentru a furniza LA esențial) și bogate în PUFA n-3 și acid oleic (modelul dietei mediteraneene I) par a fi cea mai bună opțiune pentru a preveni atât recurența nefatală a IAM , cât și SCD . [4-7]

31 Alcoolul și moartea subită cardiacă

Problema efectului alcoolului asupra bolilor cardiace și vaselor a fost subiect de discuție în ultimii ani (vezi discuția anterioară). Consensul este acum că consumul moderat de alcool este asociat cu o mortalitate cardiovasculară redusă, deși mecanismul sau mecanismele exacte prin care alcoolul este protector sunt încă neclare. În schimb, consumul excesiv de alcool cronic a fost

incriminat în apariția aritmiilor atriale și ventriculare la oameni, un efect numit „inima de vacanță”, deoarece este adesea asociat cu consumul excesiv de alcool de către persoanele sănătoase, în special în timpul weekendului. Studiile la animale au arătat efecte variate și aparent contradictorii ale alcoolului asupra ritmului și conducerii cardiace, în funcție de specia animală, modelul experimental și dozele de alcool. Administrat în mod acut animalelor nealcoolice, etanolul poate avea chiar proprietăți antiaritmice. La om, puține studii au investigat în mod specific efectul alcoolului asupra SCD. Starea hiperadrenergică rezultată din consumul excesiv de alcool, precum și din retragerea la alcoolici, pare a fi principalul mecanism prin care alcoolul induce aritmii la om. În British Regional Heart Study, riscul relativ de SCD la băutorii mari (> 6 băuturi/zi) a fost de două ori mai mare decât la băutorii ocazionali sau ușoare. [83] Cu toate acestea, efectul consumului excesiv de alcool asupra SCD a fost mai evident la bărbații fără CHD preexistentă decât la cei cu CHD stabilită. Spre deosebire de acesta, în Programul de inimă din Honolulu [84], riscul de MSC în rândul bărbaților sănătoși de vârstă mijlocie a fost legat pozitiv de tensiunea arterială, colesterolul seric, fumatul și hipertrofia ventriculară stângă, dar invers legat de consumul de alcool. Physicians' Health Study, care a fost singurul studiu care a analizat riscul de MSC la băutorii nealcoolici, moderati „sociali” aparent lipsiți de CHD, a raportat un risc scăzut de MSC. [43] După controlul pentru mai mulți confundatori, bărbații care au consumat 2 până la 4 băuturi/săptămână sau 5 până la 6 băuturi/săptămână la momentul inițial au avut un risc semnificativ redus de MSC (cu 60% până la 80%) în comparație cu cei care au consumat rar sau niciodată alcool. Analize secundare, una excluzând decesele care au avut loc în primii 4 ani de urmărire pentru a exclude posibilitatea ca unii abstinenți să fi făcut acest lucru din cauza simptomelor precoce ale bolilor de inimă, iar cealaltă bazată pe o nouă evaluare a consumului de alcool după 7 ani pentru a minimiza potențialele clasificări greșite la momentul inițial, [43] a confirmat practic efectul protector potențial al consumului moderat de alcool asupra riscului de MSC. În ciuda limitărilor (natura selectată a cohortei, un grup de studiu exclusiv masculin, fără informații despre tipul de băutură și modelul de băutură), acest studiu sugerează că o parte semnificativă a efectului cardioprotector al consumului moderat de alcool se referă la prevenirea MSC. Cercetările ulterioare ar trebui îndreptate spre înțelegerea mecanismului sau mecanismelor prin care consumul moderat de alcool poate preveni aritmiile ventriculare și MSC.

În practică, cunoștințele actuale susțin recomandarea de a bea una sau două băuturi/zi, de preferință vin în timpul mesei de seară, și niciodată înainte de a conduce o mașină sau de a efectua lucrări periculoase.

DIETA ȘI RISCUL DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ DUPĂ INFARCTUL MIOCARDIAL ACUT

Prevalența insuficienței cardiace cronice (ICC), care reprezintă cel mai frecvent eveniment terminal în bolile cardiace, a crescut constant în multe țări, în ciuda (și probabil din cauza) progreselor considerabile înregistrate în gestionarea bolii coronariene acute și cronice, care este în prezent principala cauză a ICC în majoritatea țărilor. [85] Majoritatea eforturilor de cercetare privind CHF s-au concentrat pe tratamentul medicamentos, cu puțină atenție asupra managementului nefarmacologic. Cu toate acestea, mulți factori neidentificați pot contribui la creșterea prevalenței ICC și ar trebui recunoscuți și corectați atunci când este posibil. Astfel, ICC este acum văzută ca o problemă metabolică cu tulburări endocrine și imunologice care pot contribui la progresia bolii. [86, 87]

Nutriție și insuficiență cardiacă cronică

Deși este bine apreciat că o dietă bogată în sodiu este dăunătoare prin promovarea supraîncărcării de volum, se știe puțin despre alte aspecte ale dietei în CHF atât în ceea ce privește nutriția generală, cât și micronutrienții, cum ar fi vitaminele și mineralele. În timp ce diagnosticul și tratamentul ICC reprezintă prima preocupare, este, de asemenea, important să recunoaștem și să corectăm factorii tradiționali de risc pentru CHD, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul, malnutriția și deficiențele specifice de micronutrienți care pot intra în procesul bolii.

Importanța micronutrienților pentru sănătate este acum pe deplin recunoscută. Aceștia ar putea fi antioxidanți direcți, cum ar fi zincul, sau componente ale enzimelor antioxidante superoxid dis mutaza sau glutation peroxidază. [88] În prezent, se crede pe scară largă (dar încă nu este demonstrat cauzal) că antioxidanții derivați din dietă ar putea juca un rol în dezvoltarea (și, prin urmare, în prevenirea) ICC. De exemplu, studiile clinice și experimentale au sugerat că CHF poate fi asociată cu creșterea formării radicalilor liberi [89] și apărarea antioxidantă redusă [90] și că vitamina C poate îmbunătăți funcția endotelială la pacienții cu ICC. [91] Într-un studiu recent, cercetătorii au arătat o îmbunătățire a calității vieții și a funcției ventriculare stângi la pacienții cu ICC care primesc mai mulți nutrienți antioxidanți. [92] Luate în totalitate, aceste date sugerează, dar nu dovedesc, că nutrienții antioxidanti ajută la prevenirea ICC la pacienții post-IMA.

În timp ce CHF poate fi cauzată de deficiența de micro- sau macro-nutrienți, cum ar fi seleniul, CHF per se este asociată cu simptome care afectează aportul alimentar, cum ar fi oboseală, dificultăți de respirație și plângeri gastrointestinale precum greață, pierderea poftei de mâncare și senzația precoce de sațietate. Terapia medicamentoasă și pierderile urinare în exces pot face același lucru.

S-a demonstrat că până la 50% dintre pacienții care suferă de ICC sunt într-o oarecare măsură subnutriți. [93] Pierderea în greutate este frecventă și din cauza unei varietăți de cauze debilitante, cum ar fi o rată metabolică mai mare în repaus, o trecere la un catabolism crescut cu rezistență la insulină din cauza steroizilor anabolizanți și pierderea volumului muscular din cauza inactivității. [94, 95] Nivelurile factorului de necroză tumorală -a (TNF -a), cunoscută și sub numele de cachectină, este crescută la mulți pacienți cu ICC, [86, 95] contribuind și la pierderea în greutate. În mod interesant, nivelurile de TNF- a se corelează cu markerii stresului oxidativ din inima în deficiență [96] sugerând o legătură între TNF- a și apărarea antioxidantă în ICC. În cele din urmă, cașexia cardiacă se manifestă pe măsură ce simptomele se agravează [97] și este un predictor major al morții iminente. Mecanismele fiziopatologice care conduc la cașexie rămân neclare și, până în prezent, nu există niciun tratament specific în afară de tratamentul bolii de bază și corectarea anomaliilor biologice asociate.

Deficiență în micronutrienți specifici

Deficiența în micronutrienți specifici ar trebui să fie de îngrijorare pentru medici, deoarece poate provoca ICC, sau cel puțin o agrava. Prevalența reală a acestor deficiențe în rândul pacienților cu ICC și pacienții postinfarct și dacă tratamentul specific va îmbunătăți prognosticul rămân neclare. Într-adevăr, o combinație de deficiențe minore poate fi dăunătoare, mai ales la vârstnici. Mulți cred că dovezile actuale

susțin desfășurarea unui studiu pe scară largă a suplimentelor alimentare cu micronutrienți în CHF. [98]

Câteva date umane relevante în CHF sunt:

1. Niveluri serice scăzute și niveluri ridicate de zinc urinar, [99] posibil ca urmare a utilizării diureticelor, dar nu există date privind suplimentele cu zinc în acest context.
2. Dacă o ușoară creștere a cuprului plasmatic și a zincului mai scăzut în comparație cu martorii fără diferențe la pacienții cu ICC în aportul alimentar [90]; contribuie la dezvoltarea ICC sau pur și simplu markeri ai unei inflamații cronice găsite în CHF [86, 95] rămâne de investigat.
3. Deficiența de seleniu a fost documentată ca factor etiologic în unele sindroame neischemice de ICC, în special în zonele cu sol cu conținut scăzut de seleniu, cum ar fi China de Est și Africa de Vest. [100]
4. Deficitul de seleniu ca factor de risc pentru cardiomiopatia peripartum.
5. În țările occidentale, cazurile de cardiomiopatie congestivă asociate cu nutrienți cu conținut scăzut de antioxidanți (vitamine și oligoelemente) la pacienții malnutriți infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și la subiecții cu nutriție parenterală cronică. [101]
6. În China, o cardiomiopatie endemică numită boala Keshan are aparent o consecință directă a deficienței de seleniu. Mecanismele exacte pentru o astfel de eșec cu deficit de seleniu sunt necunoscute; date recente sugerează că seleniul poate fi implicat în decondiționarea mușchilor scheletici și cardiaci și contribuie la simptomele de oboseală și toleranță scăzută la efort asociate cu ICC. [90] Într-adevăr, în zona Keshan, nivelurile de seleniu se corelează mai bine cu severitatea simptomelor ICC decât cu severitatea disfuncției ventriculare stângi evaluată prin ecocardiografie. În plus, creșterea nivelului de seleniu al rezidenților din această zonă la nivelurile găsite în zonele neendemice a dus la o scădere semnificativă a ratelor de mortalitate, fără, totuși, a reduce prevalența cazurilor latente detectate prin ecocardiografie. [100] Ce am învățat din boala Keshan și din alte studii efectuate în altă parte [90] este o deficiență ușoară de seleniu poate influența severitatea clinică a bolii.

   Aceste date sunt un stimulent puternic pentru a iniția studii care testează efectele antioxidanților naturali asupra severității clinice a ICC. Între timp, medicii ar putea lua în considerare măsurarea seleniului la pacienții cu o incapacitate de efort care este disproporționată cu severitatea disfuncției cardiace.
7. au fost documentate niveluri scăzute de tiamină (vitamina B_1) din sângele total la pacienții cu diuretice de ansă administrate cu ICC cu abuz de alcool și la pacienții vârstnici internați; Suplimentarea cu tiamină a îmbunătățit semnificativ funcția și simptomele cardiace. [93]
8. Prezența unui sindrom de răspuns la inflamație sistemic (SIRS) de grad scăzut în insuficiența cardiacă manifestată prin niveluri circulante crescute de citokine și receptori de citokine este, de asemenea, o posibilă legătură între dietă și insuficiență cardiacă. [86, 95] Deoarece diverși agenți anti-citokine și imunomodulatori pot îmbunătăți funcția inimii și clasa funcțională clinică la pacienții cu ICC avansat, [102, 103.] există un potențial pentru intervenții alimentare. În această privință, s-a demonstrat că suplimentarea cu acizi grași n-3 (fie ulei de pește, fie ulei vegetal bogat în acid gras n-3) reduce producția de citokine la voluntarii sănătoși. [104, 105] Există o relație exponențială inversă între conținutul de acid gras leucocite n-3 și producția de citokine de către aceste celule, cea mai mare parte a reducerii fiind datorată unei reduceri a acidului eicosapentaenoic din membrana celulară la mai puțin de
   1%, care se obține cu ușurință cu suplimente moderate de acizi grași **349 n-3.** [105] A rezultat o doză mică de PUFA n-3 marin mai mică de 1 g/zi și a fost asociată cu un prognostic I marginal mai bun într-un studiu I randomizat recent la pacienții cu ICC. [106] Sunt necesare studii suplimentare pentru a testa dacă dozele mai mari pot influența cursul clinic al ICC printr-un efect antiinflamator. 31

INFLAMAȚIA, EROZIUNEA ȘI RUPTEA DIETA ȘI PLACEI

Timp de câteva decenii, prevenirea primară și secundară a CHD s-a concentrat pe reducerea factorilor de risc tradiționali ai fumatului, hipertensiunii arteriale (HTA) și olemiei hipercholesterice, având ca scop stoparea progresiei bolii și promovarea regresiei plăcii aterosclerotice. A devenit clar că eficiența înseamnă mai întâi prevenirea evenimentelor clinice și a complicațiilor precum MSC și ICC, iar în al doilea rând încetinirea procesului aterosclerotic și neutralizarea inflamației plăcii și a eroziunii și rupturii care precipită ocluzia trombotică. Progresele recente în înțelegerea patogenezei celulare și biochimice a aterosclerozei sugerează că prevenirea inflamației și a rupturii (vezi capitolul 26).

Este boala coronariană o boală inflamatorie?

Factorii proinflamatori (inclusiv radicalii liberi produși de fumatul de țigară), hiperhomocisteinemia, diabetul, lipidele peroxidate și hipertensiunea arterială contribuie la afectarea endoteliului vascular, modificându-i proprietățile antiaterosclerotice și antitrombotice. Diferențele fundamentale care există între placa instabilă, bogată în lipide și bogată în leucocite și leziunile fibrotice stabile, acelulare sărace în lipide pentru tendința de rupere au o relație slabă cu severitatea obstrucției lumenului.

Lucrare anterioară de Virchow, Ross, [107] Libby, [108] și noi înșine am subliniat rolul inflamației și al leucocitelor în promovarea evenimentelor acute ischemice. [109] Acum este bine acceptat că unul dintre principalele mecanisme care stau la baza debutului brusc al sindroamelor acute de CHD este eroziunea și/sau ruptura unei leziuni aterosclerotice, [75, 76.] care declanșează complicații trombotice și crește considerabil riscul de aritmii ventriculare maligne. [77, 78] Leucocitele au fost, de asemenea, implicate în apariția aritmiilor ventriculare în medii clinice și experimentale, [110, 111.] și poate contribui la afectarea miocardică atât în timpul ischemiei, cât și în timpul reperfuziei. [110] Studiile clinice și patologice au arătat importanța celulelor inflamatorii și a mediatorilor imunitari în apariția evenimentelor acute de CHD, [72, 112.] iar studiile epidemiologice prospective arată o asociere puternică și consistentă între CHD acută și markerii inflamației sistemice. [113, 114]

Inflamație și ateroscleroză: Multe întrebări

Deși se consideră că lipoproteinele oxidate și inflamația vasculară joacă un rol important în CHD, [115-118] nici un tratament antioxidant și nici un tratament antiinflamator nu s-a dovedit eficient în studiile clinice randomizate. [119-122] Aceeași observație există și cu inflamația; în ciuda rolului macrofagelor și limfocitelor activate în leziunile aterosclerotice, [72] niciun medicament antiinflamator nu a fost util până acum (vezi capitolul 25).

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și -glucocorticoizii sunt ineficienți, iar pacienții cu artrită tratați cu aceste medicamente au mai multe complicații CHD decât cei care nu sunt expuși la aceste medicamente. [123] Explicațiile potențiale sunt: a

350 predispoziție la rezistența la insulină și sindroamele metabolice create de glucocorticoizi, care sunt factori de risc majori

Eu pentru CHD. [124] La pacienții cu CHD stabilită, stenturile cu doză mare de I dexametazonă nu reduc proliferarea neointimală și restenoza în stent , un model experimental de ateroscleroză coronariană accelerată umană. [125] AINS pot fi dăunătoare prin cauzarea unui dezechilibru între prostaciclină și tromboxan A_2 precum și alte mecanisme. [126, 127] Toate aceste date și homeostazia perfectă care se potrivește majorității indivizilor sunt extrem de complexe și intrigante în patogeneza aterosclerozei și a complicațiilor CHD cu atât de multe mecanisme și interacțiuni patofiziologice. [126] În acest context, este cu siguranță relevant să se pună în discuție factorii de mediu, inclusiv dieta și rolul acizilor grași polinesaturați esențiali ca mediatori ai inflamației în dezvoltarea CHD.

Inflamație, ateroscleroză și acizi grași esențiali

Toate etapele procesului aterogen implică interacțiuni dinamice între celulele inflamatorii, citokine și eicosanoizii inflamatori din peretele arterial. [72.115.127] Conform celei mai populare teorii de până acum, factorii de risc convenționali ai CHD, inclusiv

lipoproteinele oxidate cu densitate joasă (oxLDL), fumatul, glicemia crescută și HTA, sunt dăunători prin inițierea și promovarea în interiorul peretelui arterial a reacției de inflamație asociată cu procesul aterogen. Cel mai timpuriu eveniment celular care poate fi detectat în ateroscleroză este disfuncția endotelială care promovează rularea monocitelor și aderența la celulele endoteliale și migrarea în spațiul subendotelial către endoteliu. Acest răspuns inflamator este facilitat de moleculele de adeziune derivate din leucocite exprimate pe suprafața celulelor endoteliale. Se crede că acest proces este condus de citokine proinflamatorii și chemokine și citokine chimio-atractante. Se crede că LDL oxidate promovează acumularea de monocite-macrfage în subendoteliu și formarea celulelor spumoase. [72] Celulele spumoase sunt un semn distinctiv al dungilor grase, primul stadiu vizibil (dar încă reversibil) al sclerozei aterosclerozei. O etapă ulterioară a inflamației este caracterizată de fibroză, o caracteristică majoră a aterosclerozei [72] produs prin proliferarea celulelor musculare netede care migrează în subendoteliu din stratul muscular al arterei sub influența diverșilor factori mitogeni și de creștere, cum ar fi factorul de creștere derivat din trombocite. [72] Fibroza este un proces de reparare care contribuie la scleroza ireversibilă și obstrucția coronariană, dar nu este supusă complicațiilor trombotice deoarece fibroza este, teoretic, un factor stabilizator al plăcilor.

Deși teoria inflamației aterosclerozei este bine ancorată, [72, 115] este parțial speculativ, deoarece nu ține cont de eșecul tratamentului antioxidant și antiinflamator [119, 120] medicamente pentru prevenirea complicațiilor CHD. [119] Prin urmare, sunt necesare noi perfecționări în teorie.

Un interes din ce în ce mai mare este acum efectele acizilor grași dietetici asupra parametrilor imunitari și asupra procesului inflamator. PUFA omega-6 cu lanț lung LA și chiar mai mult acid arahidonic (AA) sunt inhibitori puternici ai funcției limfocitelor [128, 129] la fel ca PUFA omega-3. [130, 131] Aceste efecte ar putea fi mediate parțial prin antagonizarea substanțelor inflamatorii. [132] Alți acizi grași dietetici neesențiali, de exemplu familia omega-9, pot fi, de asemenea, implicați în procesul de inflamație.

De fapt, PUFA omega-6 sunt acum văzuți ca proinflamatori, iar PUFA omega-3 ca antiinflamatori. [132] Acidul arahidonic, principalul PUFA omega-6 din celulele inflamatorii, este substratul dominant pentru sinteza eicosanoidelor care produce mediatorii proinflamatori majori potențial implicați în CHD. [72, 127] Blocarea etapei inițiale a sintezei AA în trombocite la nivelul sistemului enzimatic ciclooxigenază-1 (COX-1) are ca rezultat inhibarea funcției trombocitelor. Cele mai multe, dar nu toate studiile au sugerat, totuși, că dozele mici de aspirină sunt la fel de eficiente ca dozele mai mari de antiinflamatoare pentru a preveni complicațiile CHD, [133.] sugerând că beneficiul derivat se referă mai mult la efectele antitrombotice ale medicamentului decât la efectele antiinflamatorii. [134] Cu toate acestea, încă persistă controversele cu privire la cele mai bune doze de aspirină care reduc complicațiile CHD. S-ar putea, de asemenea, ca dozele optime să difere între populații. Într-adevăr, date recente sugerează că aspirina în doză mică nu are un beneficiu major în prevenția primară și, de asemenea, la pacienții specifici, cum ar fi pacienții diabetici cu o boală vasculară asimptomatică și pacienții cu transplant cardiac. [135, 136]

Absența unei mai bune eficacități a dozelor mari de AINS ridică întrebări importante asupra teoriei inflamatorii a aterosclerozei, având în vedere că trombocitele reglează o varietate de răspunsuri inflamatorii prin interacțiunea lor cu endoteliul dincolo de rolul lor în hemostază și tromboză. [137] Acestea leagă inflamația, tromboza și ateroscleroza , evidențiind conceptul de *aterotromboză* în care formarea trombului este un punct de plecare pentru progresia bolii prin organizarea trombilor reziduali. [137] În afară de afecțiuni specifice, cum ar fi scleroza coronariană accelerată după transplantul de inimă, [138, 139] disponibilitatea datelor umane concludente pentru a susține *teoria aterotrombotică* este oarecum limitată.

O a doua întrebare se referă la rolul eico sanoids inflamatorii (din orice sursă) în inflamația vasculară și CHD. De ce substanțele care blochează metabolismul AA și producția de eicosanoide inflamatorii și care prezintă efecte antiinflamatorii puternice (cum ar fi AINS) nu au efecte [121, 122] asupra complicațiilor CHD?

O a treia întrebare crucială este cât de semnificativă este competiția metabolică dintre diferitele familii de PUFA (omega-6, omega-9 și omega-3) în efectul vascular și antiinflamator al AINS. Ar putea inhibarea COX să aibă același efect clinic la pacienții cu aport alimentar foarte diferit de acizi grași omega-9, omega-6 și omega-3?

Având în vedere complexitatea acestor întrebări, vor fi discutate doar anumite aspecte ale rolului PUFA esențiali în CHD prin proprietățile lor pro- sau antiinflamatorii.

Există multe recenzii recente ale biologiei și metabolizării PUFA esențiale. [140, 141] PUFA esențiali sunt acizi grași care conțin două sau mai multe legături duble; nomenclatura se bazează pe numărul de duble legături și poziția primei duble legături numărate de la capătul metil terminal al lanțului acil. Astfel, un acid gras cu 18 atomi de carbon cu două legături duble în lanțul acil și cu prima legătură dublă pe numărul de atomi de carbon 6 de la capătul metil este denumit 18:2 omega-6 (sau 18:2n-6). Numele comun al acestui acid gras este acid linoleic (LA) și este cel mai simplu membru al familiei omega-6 de PUFA. Acidul linoleic poate fi desaturat în continuare prin inserarea unei duble legături între atomii de carbon 3 și 4 pentru a produce acid alfa-linolenic (ALA; 18:3 omega-3 sau 18:3n-3), cel mai simplu membru al familiei de acizi grași omega-3. [141] Plantele, dar nu mamiferele, au enzimele desaturaze necesare pentru a sintetiza LA și ALA. Din acest motiv, se spune că LA și ALA sunt „esențiale”, ceea ce înseamnă că trebuie să fie furnizate prin dieta noastră zilnică pentru a ne acoperi nevoile (Fig. 31-1). Uleiurile din semințe de plante (și margarina) din porumb, floarea soarelui și soia sunt principalele surse de LA în dieta occidentală. Nucile, uleiul de canola și legumele cu frunze verzi sunt principalele surse de ALA în dietele occidentale și mediteraneene. [141] LA este cel mai important PUFA din dieta occidentală cu un aport mediu între 12 și 20 g/zi și un raport LA/ALA de 20 sau 25 la 1 în funcție de populațiile studiate. Doza minimă de ALA pentru prevenirea bolilor cardiovasculare (CVD) ar trebui să fie de aproximativ 2 g/zi, iar raportul preferat AL/ALA de 4 sau mai puțin. [141] În multe țări,

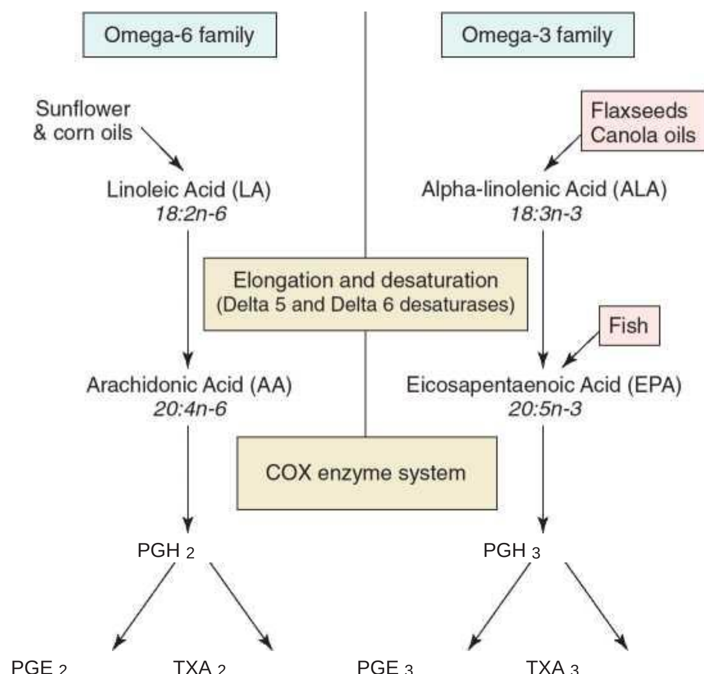


FIGURA 31-1 Reprezentare schematică a metabolismului acizilor grași cu 18 atomi de carbon în acizi grași cu lanț mai lung și a metabolismului eicosanoid ulterior sub efectul sistemului COX. Majoritatea AA din organism provine din LA (prin biosinteză endogenă), în timp ce majoritatea EPA provine din aportul alimentar oferit de pește. Acidul eicosapentaenoic (EPA) poate fi metabolizat în continuare pentru a produce DHA (vezi textul). O cale alternativă pentru AA și EPA este sistemul LOX (vezi textul).

cu toate acestea, aportul de ALA este mai mic de 1 g/zi. LA și ALA sunt principalele PUFA din dietele occidentale și mediteraneene și PUFA cu lanț lung (cu 20 de atomi de carbon sau mai mult) sunt consumați în cantități mici: de la 50 mg (deseori) la 500 mg (rar)/zi pentru AA (20: 4n-6) și pentru acidul omega-3n-6 cu lanț lung, cel mai adesea găsit în peștele omega-3PUFA. (EPA; 20:5n-3) și acid docosahexaenoic (DHA; 22:6n-3). În teorie, mamiferele sunt capabile să sintetizeze EPA și DHA din ALA. [141] De fapt, la pacienții cu risc crescut de complicații cardiovasculare, un aport ridicat de ALA a dus la o creștere semnificativă a nivelurilor de EPA din sânge și țesut, în timp ce creșterea DHA a fost scăzută și nu semnificativă. [4,6,19] Astfel, DHA este adesea considerat *esențial* , cum ar fi LA și ALA, și este prudent să se asigure cantități minime de cel puțin 200 până la 500 mg DHA/zi, în funcție de cantitățile asociate de ALA și EPA prezente în dieta noastră zilnică. Spre deosebire de ALA (precursorul EPA), acidul oleic (18 : 1n-9) este consumat în cantități substanțiale în dieta tipic occidentală și nu este un acid gras esențial. Acidul oleic este precursorul acidului eicosatrienoic (ETA; 20 : 3n-9), principalul PUFA omega-9 potențial implicat în inflamație prin concurența cu AA (și EPA) la nivelurile de COX și LOX (lipoxigenază). Cu toate acestea, există puțină ETA în membranele celulare, probabil din cauza concurenței copleșitoare din partea LA și ALA dietetice pentru enzimele relevante desatu-rază și elongază. [142] Totuși, se presupune că ETA scade sinteza leucotrienelor (LKT) B_4 un mediator inflamator major , parțial printr-un efect direct asupra $LKTA_4$ hidrolazei (Fig. 31-2). ETA este, de asemenea, un substrat pentru 5-LOX și poate concura cu AA pentru formarea $LKTA_4$, în special în cazul unei restricții severe LA care duce la concentrații crescute de ETA. [142] Este de remarcat faptul că dieta mediteraneană este săracă în LA și bogată în acid oleic, care este un alt context în care concentrațiile ETA sunt relativ mari în comparație cu dieta occidentală bogată în LA. Astfel, indiferent de contextul nutrițional (restricție severă LA sau dietă mediteraneană), și în analogie parțială cu situația cu EPA, concentrațiile crescute de ETA pot, de asemenea, altera echilibrul eicosanoizilor produși de leucocite către un amestec potențial mai puțin inflamator. [142] Efectul ETA asupra COX este mai puțin clar decât asupra 5-LOX, deși inhibarea producției endoteliale (PGI2) a fost atribuită ETA. [143] Acest lucru ar putea, cel puțin teoretic, să crească riscul de tromboză. Astfel, o dietă tradițională mediteraneană cu aporturi mari de acid oleic și PUFA omega-3, atât din surse vegetale, cât și marine, și aporturi reduse de acizi grași saturați și LA poate fi cea mai bună - promisiune pentru a reduce riscurile atât de inflamație, cât și de tromboză . Acest lucru a fost confirmat în studiile clinice. [7.19.144.145] În orice caz, așa cum au subliniat mai mulți cercetători majori în domeniu, conținutul de fond omega-6 PUFA al dietei este o problemă cheie atunci când se fortifică dietele fie cu acizi grași omega-9 și/sau omega-3 cu scop terapeutic sau de îmbunătățire a sănătății. [132.141.142] O legătură cheie între PUFA și inflamație se referă la faptul că familia de mediatori inflamatori numiți eicosanoizi este generată din PUFA cu 20 de atomi de carbon eliberați de fosfolipidele membranei celulare (vezi Fig. 31-2). Se crede că celulele inflamatorii conțin de obicei o proporție mare de omega-6 AA și proporții scăzute de omega-3 EPA. De fapt, raportul AA la EPA este extrem de dependent de obiceiurile alimentare ale populațiilor în cauză. [7,142,146] La persoanele care urmează o dietă tipic occidentală (cu un raport AA-EPA foarte mare), AA este substratul dominant pentru sinteza eicosanoidelor. În schimb, la persoanele care urmează o dietă mediteraneană săracă în PUFA omega-6 (dar bogate în acid oleic omega-9 și PUFA omega-3), relevanța eicosanoidelor AA și AA derivate este redusă. Eicosanoidele includ prostaglandine (PG), tromboxani (TX), leucotriene (LKT) și multe alte substanțe mai puțin studiate (vezi Fig. 31-2). AA este mobilizat din membranele celulare sub efectele fosfolipazelor și, ulterior, acționează ca substrat pentru enzimele care sintetizează eicosanoidele de mărime. Metabolizarea AA de către COX dă naștere la PG-uri și TX-uri din seria 2. Cu toate acestea, când EPA este substratul pentru COX în loc de AA, eicosanoidele care sunt produse aparțin seriei 3, ale căror proprietăți sunt foarte diferite (mai puțin inflamatorii, mai puțin vasoconstrictoare, mai puțin protrombotice) de cele din seria 2. [132] Substanțele derivate din ETA sunt mai puțin bine caracterizate și rolurile lor fiziologice nu sunt clar determinate.

Există două izoforme ale COX: COX-1 este o enzimă constitutivă și COX-2 este indusă în celulele inflamatorii ca urmare a stimulării (de exemplu, de citokine produse de leucocitele activate) și reprezintă creșterea marcată a producției de eicosanoid care are loc în celulele activate. Este foarte important să înțelegem că PG-urile sunt formate într-o manieră specifică celulei (vezi Fig. 31-2). De exemplu, monocitele (și macrofagele) produc cantități mari de PGE_2 și PGF2 , neutrofilele produc cantități moderate de PGE2 iar mastocitele produc PGD_2 . Metabolizarea acidului arahidonic prin calea 5-LOX dă naștere la derivați hidroxil și hidroperoxil și la LKT-urile din seria 4. Metabolizarea acidului eicosapentaenoic (EPA) prin calea 5-LOX dă naștere la LKT-uri din seria 5, care au un efect inflamator considerabil mai scăzut decât LKT-urile din seria 4.

Unul dintre PG-urile majore inflamatorii din seria 2 derivate din AA este PGE2 . Efectele sale proinflamatorii includ febră, permeabilitate vasculară crescută și vasodilatație, precum și creșterea durerii și edemului. PGE_2 induce COX-2, își reglează propria producție de către leucocite și induce producția de citokine inflamatorii (TNF, interleukine), care sunt alți mediatori majori ai inflamației care sunt capabili să recruteze noi leucocite și să induce din nou COX-2. Cu toate acestea, s-a descoperit că PGE_2 inhibă 5-LOX, scăzând producția de LKT-uri din seria 4 și induce 15-LOX, promovând formarea de lipoxine. [147] Aceștia din urmă mediatori sunt puternici

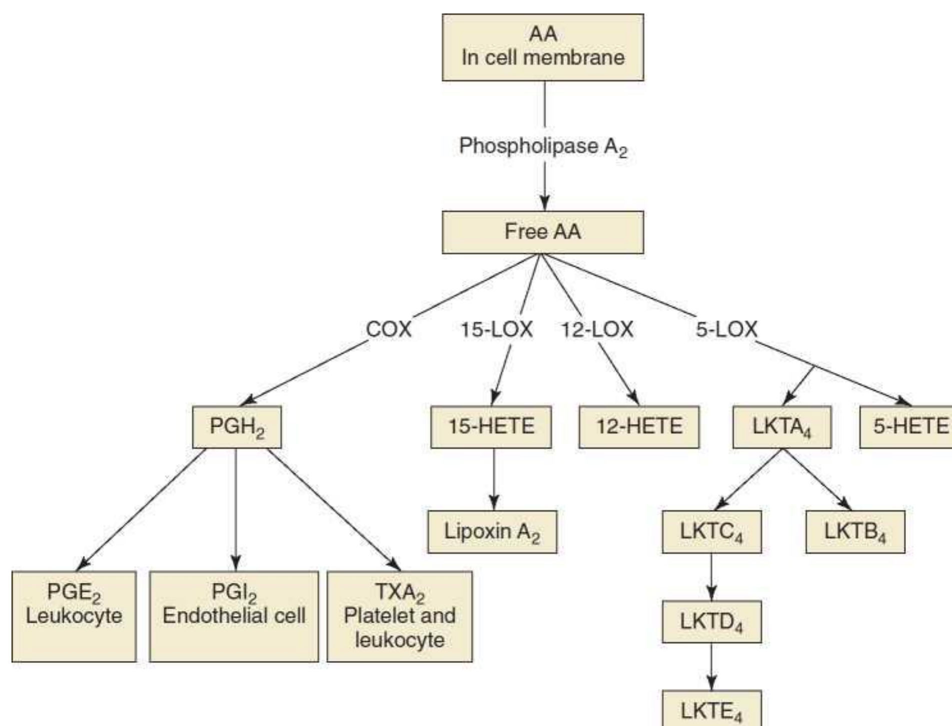


FIGURE 31-2 Metabolism of AA in various cells. Eicosapentaenoic acid (EPA) can substitute for AA as a substrate for COX and LOX systems. This may result in the release of compounds that are generally less active (TXA_3 and $LKTB_5$ instead of TXA_2 and $LKTB_4$) than those produced from AA. There is one exception with PGI_3, which is as active as PGI_2 as an antiplatelet and vasodilating substance. HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid.

efecte antiinflamatorii [148, 149] indicând faptul că același compus , și anume PGE $_{2}$, posedă atât acțiuni pro- și antiinflamatorii , în timp ce PGE $_{3}$ derivat din EPA poate fi aparent mai puțin activ decât $_{PGE2}$. [130-132] Acest lucru poate explica unele date înțelegătoare care arată beneficiile PGE $_{2}$ în unele compartimente inflamatorii, în special cele în care LKT-urile din seria 4 exercită efecte dăunătoare. [150] De fapt, unul dintre principalii eicosanoizi inflamatori derivați de AA ai LKT-urilor din seria 4 este LKTB4 , care crește permeabilitatea vasculară, este un agent chimiotactic puternic pentru leucocite și crește generarea de specii reactive de oxigen și producția de citokine inflamatorii. S-a demonstrat recent că LKTB $_{4}$ joacă un rol important în procesul aterosclerotic (folosind grosimea intima-media ca marker surogat al aterosclerozei) la anumiți pacienți cu un polimorfism specific (genotipurile variante 5-LOX). [151] În mod interesant, un efect protector al PUFA omega-3 și un efect nociv al PUFA omega-6 au fost demonstrate în acel studiu, sugerând că, spre deosebire de rezultatele studiilor randomizate mari, în care efectul protector al EPA plus DHA părea a fi limitat la efectele anti-aritmice miocardice, [7-9.] PUFA omega-3 cu lanț lung pot fi, de asemenea, capabili să încetinească progresia procesului aterosclerotic. [152] În plus, este posibil ca încorporarea EPA și DHA în placă să aibă un efect stabilizator (antiinflamator), așa cum se arată într-un studiu recent, [152.] permiţând prevenirea evenimentelor ischemice acute. Acest lucru sugerează că EPA plus DHA pot inhiba generarea de metaloproteinaze, [153, 154.] compuși care sunt potențial implicați în vulnerabilitatea plăcii și ulcerații și în complicațiile trombotice ulterioare. În mod evident, sunt necesare studii suplimentare pentru a susține această presupunere.

PGE $_{2}$ și povestea LKT-urilor din seria 4 ilustrează complexitatea - efectelor eicosanoidelor asupra sănătății și necesitatea de a fi atent atunci când utilizați agenți farmacologici puternici pentru a le gestiona. După cum s-a arătat cu agenții anti-COX-2 (coxib), rezultatul final poate fi mai puțin atrăgător decât se aștepta anterior, cu un risc crescut tragic de complicații CHD. [121, 122]

Serii 3 de PG derivate din EPA și 5 serii de LKT sunt considerabil mai puțin inflamatorii decât cele derivate din AA. [130-132] Consumul crescut de PUFA omega-3 are ca rezultat creșterea proporțiilor de PUFA omega-3, în special EPA în fosfolipidele celulelor inflamatorii, în detrimentul AA. S-a demonstrat că aceasta are ca rezultat scăderea producției de PGE2 , TXB2 și LKTB4 de către celulele inflamatorii și, în același timp, creșterea producției de $_{PGE3}$, $_{TXB3}$ și $_{LKTB5}$. Semnificația funcțională a acestui lucru este că mediatorii derivați din EPA sunt mai puțin puternici decât cei derivați din AA. Cu toate acestea, poate fi exagerat să spunem că eicosanoidele derivate din EPA sunt antiinflamatorii. Să se spună pur și simplu că sunt mai puțin proinflamatorii decât eicosanoidele derivate din AA.

În cele din urmă, studii recente au identificat noi grupuri de mediatori, denumite resolvine din seria E (pentru *produsele de interacțiune în faza de rezoluție)* atunci când sunt derivate din EPA de către COX-2 și resolvine din seria D (sau docosatriene și neuroprotectine) când sunt derivate din DHA prin COX-2, care par să aibă proprietăți antiinflamatorii, în special în timpul fazei de rezoluție a procesului de rezoluție. [155] Relevanța acestei activități antiinflamatorii specifice pentru inflamația vasculară asociată cu ateroscleroza rămâne de confirmat. [156]

Astfel, acțiunea PUFA omega-3 în antagonizarea AA, principalul PUFA inflamator, pare a fi un efect antiinflamator cheie al PUFA omega-3 (Casa 31-1). O altă întrebare majoră este dacă PUFA omega-3 au efecte antiinflamatorii reale care pot apărea în aval de producția alterată de eicosanoid.

Acizi grași polinesaturați Omega-3 și inflamații

Mecanismele propuse prin care PUFA omega-3 pot avea efecte antiinflamatorii sunt prezentate în Caseta 31-1 . în plus



BOX 31-1 **Efectele antiinflamatorii ale acizilor grași polinesaturați Omega-3**

1. ALA omega-3 cu 18 atomi de carbon (18:3n-3) scade sinteza AA proinflamatorii din omega-6 LA (18:2n-6) prin competiție la nivelul căilor lor comune de alungire și desaturare (vezi Fig. 31-1).
2. Omega-3 PUFA EPA cu 20 de atomi de carbon (20 : 5n-3) scade nivelurile de AA din celulele inflamatorii. EPA înlocuiește AA în fosfolipidele mem branelor (vezi Fig. 31-2).
3. EPA scade producția de eicosanoide inflamatorii derivați de AA prin scăderea eliberării de AA din membranele celulare și concurând la nivelurile sistemelor enzimatice COX și LOX.
4. EPA dă naștere unei familii de mediatori eicosanoizi care sunt analogi ai celor produși din AA (vezi Fig. 31-2), dar sunt adesea mai puțin puternici (mai puțin inflamatori).
5. Omega-3 PUFA reduc producția de citokine inflamatorii (inclusiv TNF și interleukine) de către leucocite și alte celule implicate în procesul de inflamație prin scăderea producției de TXA_2 și $LKTB_4$ (vezi textul).
6. Omega-3 PUFA induc producerea de E-resolvin antiinflamatorii din EPA și D-resolvinele din DHA (vezi textul).
7. Omega-3 PUFA EPA și DHA modifică expresia genelor inflamatorii prin inhibarea factorului de transcripție nespecific NF- Κ B (vezi textul).

la concurența cu PUFA omega-6 la diferite niveluri ale metabolismului PUFA, EPA și DHA s-au dovedit că inhibă producția de citokine de către leucocite și alte celule inflamatorii in vitro și ex vivo . [157] În studiile clinice, s-a raportat că suplimentarea cu ulei de pește bogat în EPA plus DHA are ca rezultat scăderea producției de TNF și interleukine de către leucocite. [158] De asemenea, dietele îmbogățite în ALA au fost asociate cu reducerea inflamației vasculare și cu activarea endotelială. [159] Ce componente bioactive (ALA în sine sau metabolitul său EPA, sau ambele) inhibă activarea endotelială nu este clar. De fapt, De Caterina și colegii săi au arătat că DHA și EPA scad semnificativ expresia indusă de citokine a moleculelor de adeziune de către celulele endoteliale. [160] Aceasta are ca efect funcțional scăderea legării leucocitelor, o etapă crucială a inflamației vasculare și a aterosclerozei. [72 , 115] În mod interesant , sa demonstrat că acidul oleic (precursorul omega-9 PUFA ETA) inhibă activarea endotelială [161] iar uleiul de măsline însuși (uleiul folosit de obicei în jurul Mării Mediterane) a avut efecte similare la bărbații de vârstă mijlocie. [162]

Unele dintre efectele antiinflamatorii ale PUFA omega-3 pot fi, de asemenea, exercitate la nivelul expresiei genelor. Deși amploarea acestor efecte la oameni in vivo nu este încă clară, studiile pe animale indică efecte potențial semnificative asupra expresiei unei game de gene inflamatorii. De exemplu, PUFA omega-3 s-a dovedit că scad inducerea mediată de citokine a expresiei COX-2, TNF -a și diverse interleukine în condrocite cultivate sau explante de tilaj de mașini umane. [132] Date similare au fost raportate cu DHA și celulele endoteliale vasculare. [160] Acest efect asupra expresiei genelor a fost independent de efectul asupra producției de eicosanoid și se constată că PUFA omega-3 pot exercita acest efect prin acțiuni directe asupra căii de semnalizare intracelulară care duce la activarea unuia sau mai multor factori de transcripție, cum ar fi NF- Κ B (factorul nuclear Κ B). [132] De exemplu, PUFA omega-3 s-a demonstrat că previne activarea NF- Κ B DE CĂTRE TNF -a și scad activarea indusă de endotoxină a NF- Κ B de către leucocite. [161 , 163] Astfel, pe lângă scăderea directă a producției de eicosanoide inflamatorii și citokine leucocitare, PUFA omega-3 acționează prin modificarea expresiei genelor inflamatorii.

Odată mobilizate din fosfolipidele membranei celulare, PUFA cu 20 de atomi de carbon (fie AA, fie EPA) sunt oxigenați în eicosanoizi de-a lungul diferitelor căi, inclusiv COX, LOX, epoxigenaza P450 și sinteza izoprostanului (neenzimatică). În plus, PUFA liberi sunt disponibile pentru a exercita efecte directe asupra receptorilor membranari și canalelor ionice (de exemplu, pentru a desfășura efecte anti-aritmice în miocardul ischemic). [164]

După cum sa indicat mai sus, soarta și distribuția metaboliților AA sau EPA depind de tipul de celulă în care sunt formați. De exemplu, celulele leucocitelor, endoteliale și musculare netede din artere, precum și trombocitele, exprimă PGE sintaza și sunt, astfel, toate capabile să producă PGE proinflamatoare. Trombocitele exprimă tromboxan A (TXA) sintaza și elabo rează TXA2 protrombotică și vasoconstrictivă . Celulele endotice exprimă prostaciclin sintetaza și sintetizează PGI2 antitrombotic și vasodilatator . În plus față de sinteza specifică celulei, efectele biologice ale eicosanoidelor sunt guvernate de căi de semnalizare dependente de receptori specifice celulei care definesc răspunsurile biologice. Inhibarea farmacologică a sintezei eicosanoidului a fost punctul central al dezvoltării intensive a medicamentelor, de la aspirină la AINS și coxibi specifici. AINS oferă proprietăți antipiretice, analgezice și antiinflamatorii, dar gradul relativ al acestor efecte variază semnificativ de la un compus la altul. AINS împărtășesc, de asemenea, efectele secundare comune ale ulcerației gastrointestinale și ale insuficienței funcției renale.

Odată cu recunoașterea faptului că aspirina inhibă funcția trombocitelor prin inhibarea formării tromboxanului, efectele anti-trombotice ale acestor agenți au câștigat un accent terapeutic unic. Deoarece PGI endotelial 2 are, de asemenea, o acțiune antiplachetă, inhibarea neselectivă a COX atenuează efectul antiplachetar al aspirinei. Astfel, având în vedere inhibarea ireversibilă a formării tromboxanului în trombocite de către aspirină și diferențele dintre timpii de înjumătățire ale COX trombocitar și endotelial, sa constatat că aspirina în doze foarte mici oferă o activitate antitrombotică optimă pentru prevenirea complicațiilor trombotice ale BCV . [135 , 136] În cele din urmă, recunoașterea faptului că există două COX diferite a condus la o viziune simplă conform căreia COX-2 este responsabil în mod specific pentru efectele proinflamatorii adverse ale eicosanoidelor și că inhibitorii selectivi de COX-2 (împreună cu coxibi) ar oferi analgezie adecvată și efecte antiinflamatorii (inclusiv în cadrul aterosclerotic) fără efectele secundare ale COX ale plăcii gastrointestinale și ale plăcii gastro-intestinale, fără efectele secundare ale gazului și plăcii gastrointestinale. efectele celulelor endoteliale. [136] Din păcate, această distincție mecanică curată între COX-uri este o simplificare excesivă. [121] De fapt, inhibarea COX-2 pare să fie asociată cu suprimarea sintezei prostaciclinei (PGI 3), de la EPA și IGP 2 de la AA). [165] Complexitatea interacțiunilor dintre diferiții actori din fiziologia arterială este ilustrată de faptul că suprimarea COX-2 are ca rezultat un flux crescând de AA către diferitele căi LOX, cu potențiale efecte inflamatorii suplimentare. Acest lucru poate fi deosebit de important în stabilirea inflamației în placa aterosclerotică, așa cum sugerează studiul lui Dwyer și colegii de muncă privind rolul LKT-urilor în progresia plăcii. [151]

Efectele cardiovasculare dăunătoare inhibarea COX-2 de către coxibs raportate în studiile observaționale și în studiile randomizate pot să nu fie surprinzătoare. [121.122.166.167] Este important de remarcat faptul că acestea au fost observate la populațiile cu risc scăzut de complicații BCV[166 , 167] și cu AINS neselective, [168] sugerând că riscul crescut de complicații BCV observat cu coxibs și alte medicamente antiinflamatoare nu este o clasă a efectelor medicamentelor, ci un rezultat al inhibării procesului inflamator în sine.

 Dincolo de problemele practice privind tratamentul cronic al bolilor inflamatorii dureroase precum artrita, I povestea COX-2 și coxib ridică câteva întrebări majore I cu privire la teoria aterosclerozei inflamatorii. Principalul I este că devine greu de crezut că inflamația vasculară este o trăsătură proeminentă în dezvoltare, deoarece 31 de medicamente antiinflamatoare, indiferent de clasa lor, nu au reușit să prevină riscul complicațiilor BCV în studiile randomizate (vezi capitolul 25). S-ar putea să fi venit timpul să ne solicităm concepția asupra rolului inflamației în ateroscleroză și a complicațiilor ei BCV. Astfel, de exemplu, formarea fibrozei poate fi de fapt un factor cheie în stabilizarea leziunii, motiv pentru care modularea acesteia printr-un tratament antiinflamator poate avea un impact negativ asupra vindecării tardive și poate menține creșterea riscului de ulcerație a plăcii și evenimente ischemice recurente.

Rolul potențial al PUFA omega-3 în inflamația vasculară și rolul lor important în BCV ne poate ajuta să deschidem noi drumuri în această problemă dificilă. Din punct de vedere biologic (vezi Caseta 31-1), PUFA omega-3 par să aibă proprietăți antiinflamatorii care îi fac buni candidați pentru reducerea inflamației vasculare și prevenirea aterosclerozei. Cu toate acestea, studiile clinice mari nu au sugerat un efect puternic al PUFA omega-3 asupra aterosclerozei, ci mai degrabă un efect direct asupra riscului de moarte subită cardiacă și aritmii ventriculare, independent de orice efect asupra - procesului aterosclerotic. [8, 9] Astfel, în conformitate cu eșecul AINS și coxibs de a reduce riscul de complicații BCV, antiinflamatorii PUFA omega-3 nu au avut un efect semnificativ asupra aterosclerozei în aceste studii. Deoarece omega-3PUFA din aceste studii au fost administrate în general la doze mici de mai puțin de 1 g/zi, se poate solicita prezența efectelor antiinflamatorii ale unor astfel de doze mici și dacă dozele mai mari ar putea fi eficiente.

De fapt, într-un studiu care combină un aport crescut de acizi grași omega-9 și omega-3 și un aport scăzut de PUFA omega-6 în contextul unei diete mediteraneene, [7, 19] a fost raportată o reducere semnificativă a complicațiilor BCV fatale și nefatale, ceea ce sugerează efecte majore asupra procesului aterosclerotic în plus față de un efect asupra riscului de aritmii ventriculare. Mecanismele exacte ale acestei protecții rămân de elucidat. Cu toate acestea, în studiile randomizate recente, s-a demonstrat că dieta tradițională mediteraneană este asociată cu efecte antiinflamatorii semnificative, mai puține disfuncții endoteliale și mai puțin factor de creștere vasculară potențial implicat în ateroscleroză. [144, 145] Nu se știe dacă aceste efecte antiinflamatorii au fost echilibrate în mod adecvat pentru a preveni inflamația vasculară fără a altera procesul de reparare a fibrozei care stabilizează plăcile de ateroscleroză, dar ar trebui să fie o ipoteză de lucru. Luate împreună, aceste date umane indică faptul că inflamația vasculară este un proces complex în mai multe etape, iar ateroscleroza o boală multifactorială care implică un număr mare de factori. Când luăm în considerare doar lipidele dietetice, este clar că PUFA esențiale din familiile omega-6 și omega-3, acizii grași saturați și acizii grași omega-9 sunt implicați în mod colectiv. Astfel, pentru a fi eficientă și sigură, orice abordare antiinflamatoare a aterosclerozei și BCV ar trebui să fie prudentă, probabil non-farmacologică, mai degrabă multifactorială și în primul rând dietetică. Acest lucru este în concordanță cu conceptul bine acceptat conform căruia CHD este o boală a stilului de viață care necesită în primul rând modificări ale stilului de viață (în special dietei) pentru a fi prevenită.

ABORDAREA DIETATĂ PENTRU REDUCEREA FACTORILOR DE RISC CONVENȚIONALI

Colesterolul din sânge

Nivelul colesterolului este asociat cu mortalitatea CHD la anumite populații, dar nu la toate. [69, 169] Nivelurile de colesterol din sânge sunt parțial reglate de dietă. În Studiul pe șapte țări, s-au observat diferențe marcate în ceea ce privește mortalitatea CHD, obiceiurile alimentare și distribuția colesterolului în diferitele cohorte. [69.169] Întrucât diferențele dintre alți factori tradiționali de risc nu au fost la fel de importante ca obiceiurile alimentare, [170] ipoteza colesterolului a fost formulată pentru a explica diferența de mortalitate prin CHD între populații. Aceasta a pus bazele a numeroase studii initial cu diete, apoi cu terapii hipolipemiante din ce in ce mai puternice, satinurile fiind in frunte. În mod clar, totuși, colesterolul LDL nu este singurul jucător. Astfel, în studiul Seven Country, mortalitatea CHD la un nivel de colesterol de aproximativ 6 mmol/L a fost de 3 ori mai mare în Europa de Nord decât în Europa mediteraneană (18% față de 6%), ceea ce sugerează că alți factori decât colesterolul au fost jucători importanți în boală. A fost formulată o nouă „ipoteză a inimii dietei ", care se concentrează nu numai pe nivelurile de colesterol, ci și pe alte caracteristici ale dietelor tradiționale ale populațiilor - protejate de CHD (de exemplu, vegetariene, asiatice sau mediteraneene) care nu au fost cu adevărat testate, deși au impact și asupra nivelului de colesterol. [170] Dieta mediteraneană are un alt handicap, este văzută în mod eronat ca o dietă bogată în grăsimi. Principalele caracteristici ale dietei mediteraneene sunt totuși cantități mici de grăsimi saturate și polinesaturate și cantități relativ mari de grăsimi mononesaturate. [171-173] Alte caracteristici sunt cantitățile mari de fibre care influențează metabolismul lipidelor. Acum există un consens că dietele sărace în grăsimi saturate și - polinesaturate, dar bogate în acid oleic au ca rezultat o reducere semnificativă a colesterolului total și LDL, cu un efect redus asupra trigliceridelor și asupra colesterolului mic și neutru sau HDL. [171-173] O astfel de dietă este recomandată în prevenția secundară, mai ales după un infarct miocardic unde s-a dovedit eficientă în prevenirea evenimentelor ischemice adverse. [4,7,19] Efectul de scădere a lipidelor al dietei este similar cu dieta occidentală prudentă, sugerând că beneficiile cardioprotectoare ar putea fi parțial independente de efectele de reducere a colesterolului.

Tensiunea arterială

Hipertensiunea arterială (HTA) este o problemă comună în multe țări occidentale și reprezintă un factor major de risc cardiovascular. Relația dintre tensiunea arterială și CHD este continuă, fără o creștere bruscă a riscului la nivelurile de diagnosticare a tensiunii arteriale a HTA. [174] Prin urmare, eforturile de prevenire ar trebui dictate nu numai de un anumit număr, ci și de riscul la un anumit pacient. O altă caracteristică importantă este că chiar și mici reduceri ale tensiunii arteriale influențează prognosticul. De exemplu, o reducere cu 5 mm Hg a tensiunii arteriale diastolice reduce riscul de accident vascular cerebral cu 35% până la 40%. [176] Majoritatea pacienților post-IM li se prescrie un medicament hipotensiv ca terapie standard, deși mulți întrerup medicamentul din cauza efectelor secundare. [175] În mod clar, totuși, o terapie nonmedicamentală cu modificări ale stilului de viață ar putea fi o alternativă valabilă, mai ales pe termen lung.

Datele din Studiul pe șapte țări au oferit informații importante cu privire la rolul dietei în prevenirea complicațiilor CHD legate de hipertensiune arterială. [177] Studiul a arătat multe variații ale mortalității prin CHD la diferite populații la fiecare nivel al tensiunii arteriale sistolice sau diastolice. La un nivel al tensiunii arteriale diastolice de 90 mm Hg, mortalitatea CHD a fost de 3 ori mai mică în rândul populației mediteraneene decât a celor din Statele Unite și Europa de Nord, ceea ce sugerează din nou un efect protector al dietei mediteraneene. Același raționament se aplică probabil și dietei asiatice (japoneze). O altă întrebare este dacă factorii dietetici influențează tensiunea arterială. Aportul ridicat de sodiu și excesul de alcool în exces cresc cu siguranță tensiunea arterială. [178]

O investigație recentă a analizat efectele modelului de dietă mediteraneană asupra tensiunii arteriale. [179-181] Cum ar fi putut

a fost prezis, modelul alimentar a fost asociat cu producerea și eliberarea mai multor vasodilatatoare majore, inclusiv oxid nitric, [182] ducând la scăderea tensiunii arteriale și la rate mai scăzute de hipertensiune arterială. [179-182]

Un aport adecvat de anumite minerale (sodiu, potasiu , magneziu și calciu), mai degrabă decât singura restricție de sodiu, a fost, de asemenea, propus ca o explicație. [183] Aportul de acizi grași n-3 care, de asemenea, scad tensiunea arterială la subiecții cu hipertensiune arterială [184] proporțional cu modificările acizilor grași fosfolipidici n-3, totuși acizii grași n-6 nu au avut astfel de efecte, ceea ce sugerează că este specific familiei n-3. Aceste date implică un beneficiu al acizilor grași n-3 în modularea factorilor (endoteliali) care reglează tensiunea arterială.

Studiul Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) a comparat efectul asupra tensiunii arteriale al unei diete bogate în fructe și legume, cu o dietă „combinată" bogată în fructe, legume, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi și săracă în grăsimi saturate și totale. [185] Deși nu este tipică, dieta „combinată" a fost cea mai apropiată de dieta mediteraneană. În primul studiu DASH, care nu a modificat aportul de sodiu, dieta „combinată" a scăzut tensiunea arterială sistolica cu 5 până la 6 mm Hg la subiecții cu tensiune arterială normală și de două ori mai mult la pacienții cu hipertensiune ușoară. Aceste reduceri se potrivesc cu cele observate cu medicamentele antihipertensive, fără costuri și fără efecte secundare. Studiul DASH a confirmat meta -analizele anterioare ale studiilor observaționale care sugerau că factorii dietetici, alții decât sodiul, ar putea afecta semnificativ tensiunea arterială. [183] Al doilea studiu DASH a fost adăugat în protocolul cu diferite niveluri de sodiu alimentar. [186] Din nou tensiunea arterială a scăzut substanțial și scăderea a fost mai mare la orice nivel de aport de sodiu, cu dieta DASH „combinată" decât cu dieta de control. [186] Combinarea unei reduceri a aportului de sodiu la niveluri sub 100 mmol/zi cu dieta DASH scade tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât oricare dintre cele două separat, arătând un efect de potențare. Dacă aceste modificări ale dietei pot reduce riscul de CHD rămâne de demonstrat.

Disfuncția endotelială

Disfuncția endotelială este un mecanism care poate contribui la asocierea dintre hipertensiune arterială și CHD. Endoteliul, cel mai interior strat al tuturor vaselor de sânge, este critic în determinarea stării contractile a mușchiului neted subiacent. [187] Prin eliberarea unui număr de substanțe, endoteliul modulează mai multe alte funcții, inclusiv agregarea trombocitelor, aderența și migrarea leucocitelor , proliferarea celulelor musculare netede și oxidarea lipidelor, toate acestea contribuind la procesul aterosclerotic. Termenul de *disfuncție endotelială* a fost folosit pentru a descrie o constelație de anomalii în aceste acțiuni reglatoare ale endoteliului, iar disfuncția endotelială a fost raportată în condiții precum HTA, diabet și hiperhomocisteinemia. De exemplu, la pacienții cu HTA, există un dezechilibru în bioactivitatea factorilor endoteliali cu acțiuni proaterosclerotice (endotelina-1) și antiaterosclerotice (oxid nitric) [188] asta poate explica de ce HTA este un factor de risc pentru CHD, indiferent dacă disfuncția endotelială este o cauză sau o consecință a HTA. Disfuncția endotelială coronariană în sine s-a dovedit într-adevăr a fi de importanță prognostică la pacienții cu CHD. [189] Oxidul nitric (NO) derivat din endoteliu joacă un rol important în reglarea perfuziei tisulare și se acumulează dovezi că vasodilatația dependentă de NO și disponibilitatea NO sunt afectate în arterele coronare ale pacienților cu CHD sau cu factori de risc pentru CHD, cum ar fi colesterolul din sânge sau nivelurile ridicate de homociză. Interesant, terapia cu acid folic, fie ca supliment oral cronic, fie ca administrare intra-arterială acută

din forma activă a acidului folic (5-metiltetrahidrofolat),
restabilește funcția endotelială afectată chiar și la pacienții cu factori de risc CHD dar niveluri serice normale de acid folic I și homocisteină. [190, 191] Administrarea acidului folic I nu prezintă, însă, niciun beneficiu clinic. [191a, 191b] O deficiență I în cofactor de NO-sintază, tetrahidrobiopterina (BH4), poate, de asemenea, să atenueze vasodilatația dependentă de endoteliu la 31 de oameni. [192] Deficiența decuplează calea L -argininei-NO, ducând la creșterea formării de radicali de oxigen. Infuzia intra-arterială sau intracoronară de BH4 poate ameliora disfuncția endotelială la pacienții cu diverse manifestări clinice. [192, 193] Întrucât ar putea exista o interacțiune, forma activă a acidului folic este implicată în regenerarea endogenă a BH4, între calea argininei-NO-sintazei și acidul folic.

O altă cauză a disfuncției endoteliale în contextul factorilor de risc tradiționali ai CHD (inclusiv HTA și rezistența la insulină) este nivelurile crescute de dimetil arginină asimetrică (ADMA), care inhibă și producția de NO. [194] În timp ce nivelurile sanguine de ADMA par influențate de grăsimile alimentare, sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica relațiile dintre factorii alimentari (folați, antioxidanți) implicați în reglarea NO-sintazei și a metabolismului ADMA.

O dietă bogată în legume și fructe și dieta tradițională mediteraneană oferă cantități mari de folați. S-a demonstrat că consumul de leguminoase (fasole uscată și mazăre, mazăre, arahide, unt de arahide, linte), care este un alt obicei tipic mediteranean, este asociat cu un risc redus de CHD. [195] Nucile de copac, cum ar fi nucile și alunele sunt, de asemenea, un ingredient obișnuit al dietelor vegetariene și mediteraneene. Majoritatea nucilor sunt, de asemenea, bogate în arginină, un aminoacid care servește drept substrat pentru sinteza NO. Datorită importanței NO în bolile cardiovasculare, a existat un interes tot mai mare în ultimii 10 ani pentru utilizarea argininei pentru prevenirea și tratarea bolilor cardiovasculare. [196] Dovezi convingătoare arată că administrarea enterală sau parenterală a argininei inversează disfuncția endotelială asociată cu factorii majori de risc CHD într-un mod foarte asemănător cu cel observat cu acidul folic și BH4. Arginina endotelială este derivată din plasmă, prin sinteza intracelulară cu citrulina ca precursor și din degradarea netă a proteinelor intracelulare. Cu toate acestea, alimentele sunt sursa supremă de arginină pentru organism. Aportul alimentar de arginină (sursa principală fiind produsele de origine animală pentru populația occidentală) de către un adult a fost estimat la aproximativ 5 g/zi. [196] Din cauza activității arginazei în intestin și a digestibilității limitate a argininei legate de proteine, se presupune că doar 50% din arginina alimentară intră în circulația sistemică. Necesarul zilnic adecvat de argi nouă este dificil de evaluat și probabil variază în relație cu prezența sau absența factorilor de risc CHD, care sunt adesea asociați cu prezența inhibitorilor endogeni de NO-sintaza. Probabil variază și în funcție de cantitatea de folați din dietă, deoarece forma activă a acidului folic este indispensabilă pentru regenerarea BH4. Cantitatea de arginină găsită în dieta tipic occidentală pare în cel mai bun caz abia suficientă pentru a acoperi cerințele zilnice ale unui individ sănătos. În plus, în prezența factorilor de risc pentru CHD sau a CHD stabilite, aportul de arginine tinde să scadă, deoarece pacienții sunt mai puțin alimente de origine animală, deoarece sunt considerate „neprietenoase pentru inimă", deși bogate în proteine. Cerințele exacte ale acestor pacienți rămân de stabilit, dar studiile anterioare au sugerat că ar putea fi necesare 6 până la 9 g peste proviziile alimentare pentru a inversa disfuncția endotelială . Alți factori, cum ar fi absorbția intestinală afectată, competiția cu alți aminoacizi (în special lizina) pentru transportul celular și cantitatea de folați din dietă, nu au fost luați în considerare în aceste calcule. Indiferent de starea clinică, nucile sunt o sursă naturală convenabilă de arginină, nu numai datorită concentrației mari de arginina din majoritatea nucilor, ci și datorită conținutului ridicat de arginină.

 folați și vitamina B_6, cofactorii majori implicați în catabolismul sau reciclarea homocisteinei. Deși studiile I controlate care au testat efectele suplimentelor cu L-arginine au fost în mod evident subdimensionate, rezultatele au fost până acum destul de dezamăgitoare. [197]

Diabet de tip 2

Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu ridică probleme alimentare specifice dincolo de dieta obișnuită pentru diabetici pentru a controla glicemia odată ce tratamentul cu insulină este administrat corect. În -schimb, numărul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 sau rezistență la insulină crește rapid și reprezintă o preocupare zilnică pentru cardiologi.

Diabetul zaharat de tip 2 este asociat cu o creștere de trei până la patru ori a incidenței bolii coronariene. [198] O mare parte a scăderii mortalității CHD în majoritatea populațiilor occidentale a fost, dar această scădere atribuită reducerii factorilor de risc a fost mai puțin marcată în rândul diabeticilor, în special în rândul femeilor. În afară de restricția calorică, compoziția dietei pacienților cu diabet zaharat de tip 2 rămâne

controversată. În prezent, accentul se pune pe o dietă săracă în acizi grași saturați. O reducere a aportului total de grăsimi este, de asemenea, sugerată atunci când pierderea în greutate este o problemă principală. Deoarece majoritatea diabeticilor de tip 2 au nevoie de pierdere în greutate, o dietă cu conținut scăzut de grăsimi este de obicei prescrisă. O dietă bogată în grăsimi mononesaturate îmbunătățește controlul metabolic mai bine decât o dietă săracă în grăsimi și bogată în carbohidrați și ar trebui preferată. [200] Pe baza unei meta-analize, este clar că dietele bogate în grăsimi mononesaturate îmbunătățesc profilurile de lipoproteine și glucoză din sânge și, de asemenea, scad tensiunea arterială. [200] Acest tip de dietă poate reduce, de asemenea, susceptibilitatea particulelor de LDL la oxidare și, prin urmare, poate reduce potențialul lor aterogen ; in plus, nu induce crestere in greutate, cu conditia ca aportul de energie sa fie controlat. Astfel, teoretic, dietele sărace în acizi grași saturați, dar bogate în grăsimi mononesaturate (două dintre principalele caracteristici ale dietei mediteraneene) sunt avantajoase pentru prevenirea CHD la diabetici. De fapt, mai multe studii au investigat cu succes că adoptarea unei diete de tip mediteranean influențează favorabil rezistența la insulină, sindromul metabolic, diabetul și complicațiile lor cardiovasculare. [201-204]

Un mesaj important din Studiul Prospectiv asupra Diabetului din Regatul Unit (UKPDS) și din studiile recente este că, în prevenirea bolii coronariene la diabeticii de tip 2, este că nu este înțelept să ne concentrăm asupra factorilor de risc unici, [205.] dar că toți factorii de risc cunoscuți ar trebui abordați simultan, inclusiv glicemia crescută și hipertensiunea arterială. De asemenea, din cauza riscului ridicat de MSC la diabetici, recomandări specifice care vizează prevenirea MSC ar trebui date ca și la pacienții non-diabetici (vezi discuția anterioară). Factorii de risc clasici nu reușesc să explice rata excesului de CHD la indieni în comparație cu europeni, deși prevalența ridicată a diabetului în India poate juca un rol. [206] La explorarea contribuției acizilor grași dietetici la diabeticii indieni, s-au observat diferențe mari în acizii grași fosfolipide, în special concentrații mai mici de acizi grași n-3, [207.] care ar putea contribui la ratele lor ridicate de mortalitate CHD .

Având în vedere toate aceste observații, se pare că dieta optimă pentru diabetici poate fi o dietă mediteraneană cu conținut scăzut de calorii. Această dietă nu numai că protejează inima și reduce tensiunea arterială, dar anumite componente ale dietei mediteraneene (acizi grași n-3 în asociere cu legume și leguminoase) pot îmbunătăți toleranța la glucoză și pot întârzia apariția diabetului. [208] Aceste date umane confirmă cercetările pe animale care au arătat importanța acizilor grași n-3 în acțiunea insulinei în diferite modele experimentale. [209] Astfel, deși sunt necesare studii suplimentare, în special despre structura fizică a alimentelor pentru a modula metabolismul glucozei și rezistența la insulină, [210] se pare că pacienţii diabetici ar trebui instruiţi cu privire la principiile de bază ale dietei mediteraneene.

O PRIORITATE CLINICĂ MINIMĂ PROGRAM ALIMENTAR

În ciuda dovezilor tot mai mari că prevenirea alimentară este critică la pacientul post-IMA, mulți medici și pacienții lor rămân destul de slab informați cu privire la beneficiul potențial al alimentației pentru reducerea mortalității cardiace, riscul apariției unor noi complicații CHD și nevoia de spitalizare recurentă din cauza lipsei de transmitere a cunoștințelor. [211] Din acest motiv, propunem un program alimentar minim pe care fiecare pacient cu CHD, indiferent de mediul său medical, familial și social, ar trebui să îl cunoască și să-l urmeze. Programul minim de dietă mediteraneană ar trebui să includă:

1. O reducere a consumului de grăsimi saturate animale (de exemplu, prin excluderea totală a untului și smântânii din dieta zilnică și reducerea drastică a cărnii grase) și creșterea consumului de acizi grași n-3 prin aportul crescut de pește gras (aproximativ 200 g, de două ori pe săptămână). Pentru pacienții care nu pot mânca pește (din orice motiv), utilizarea a 2 capsule pe zi de acizi grași n-3 (de exemplu, un amestec de acid alfa-linolenic și acizi grași n-3 cu lanț lung) este cea mai bună alternativă. Modul de gătit al peștelui este important. Implică evitarea peștelui sărat, prăjit adânc în grăsimi saturate sau polinesaturate. De asemenea, trebuie să se știe că suplimentarea cu acizi grași n-3 se va adăuga la protecție dacă este asociată cu modificări adecvate ale dietei discutate tot timpul în capitol.
2. Un aport ridicat de acizi grași antiinflamatori (acid oleic și acizi grași n-3) și o scădere a aportului de acizi grași proinflamatori (acizi grași n-6). Cel mai bun mod este să folosiți exclusiv ulei de măsline și ulei de canola pentru gătit și sosuri de salată și margarină pe bază de ulei de canola în loc de unt și uleiuri polinesaturate și margarine. [212 , 213] De asemenea, pacienții ar trebui să respingă în mod sistematic alimentele preparate cu grăsimi bogate în acizi grași saturați, polinesaturați și trans.
3. Un aport crescut de antioxidanți naturali (vitamine și oligoelemente) prin consumul crescut de fructe și legume proaspete și nuci. [214]
4. Consum moderat de băuturi alcoolice (1 sau 2 băuturi/zi), de preferință vin și de preferință în timpul mesei de seară, dar nu înainte de a conduce sau de a face o manipulare tehnică periculoasă.
5. O reducere a aportului de sodiu (sub 100 mmol/zi, dacă este posibil), știind că este o sarcină foarte dificilă în prezent din cauza conținutului ridicat de sodiu al multor alimente naturale (inclusiv alimente tipice mediteraneene, cum ar fi măslinele și brânzeturile) și preparate.

În concluzie, pacienții (și medicii) ar trebui să țină cont de faptul că un program optim (și individual) de prevenire alimentară ar trebui gestionat sub îndrumarea unui dietetician profesionist conștient de cele mai recente progrese științifice în domeniu.

REFERINȚE

1. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA: Moarte subită cardiacă în Statele Unite, 1989 până în 1998. Circulation 2001;104:2158-2163.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D: Dinamica mortalității cardiovasculare și de toate cauzele în Europa de Vest și de Est între 1970 și 2000. Eur Heart J 2006;27:107-113.
3. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A și colab.: Piramida dietei mediteraneene: un model cultural pentru o alimentație sănătoasă. Am J Clin Nutr 1995;61(suppl):1402S-1406S.
4. De Lorgeril M, Salen P: Dieta mediteraneană cretană modificată în prevenirea bolilor coronariene și a cancerului: o actualizare. World Rev Nutr Diet 2007;97:1-32.
5. De Lorgeril M, Salen P, Monjaud I, Delaye J: Ipoteza inimii dietei în prevenirea secundară a bolii coronariene. Eur Heart J 1997;18:14-18.

6.

7. Hjermann I, Holme I, Leren P: Studiu la Oslo Dieta și procesul antifumat. Rezultate după 102 luni. Am J Med 1986;80:7-11.

8. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al: Dieta mediteraneană bogată în acid alfa-linolenic în prevenirea secundară a bolii coronariene. Lancet 1994;343:1454-1459.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF și colab.: Efectele modificărilor aportului de grăsimi, pește și fibre asupra morții și a reinfarctului miocardic: studiu privind dieta și reinfarctul. Lancet 1989;334: 757-761.

9. Investigatorii GISSI-Prevenzione: Suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați n-3 și vitamina E după infarct miocardic: Rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Lancet 1999;354:447-455.

10. Gilman MW, Cupples LA, Gagnon D, et al: Efectul protector al fructelor și legumelor asupra dezvoltării accidentului vascular cerebral la bărbați. JAMA 1995;273:1113-1117.

11. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, et al: Aportul de fibre de legume, fructe și cereale și riscul de boală coronariană la bărbați. JAMA 1996;275:447-451.

12. Key TJ, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML: Obiceiuri alimentare și mortalitate la 11.000 de vegetarieni și oameni conștienți de sănătate: Rezultatele unei urmăriri de 17 ani. BMJ 1996;313:775-779.

13. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al: Consumul de pește și riscul de moarte subită. JAMA 1998;279:23-28.

14. Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ, et al: Consumul de pește și riscul de 30 de ani de infarct miocardic fatal. N Engl J Med 1997;336:1046-1053.

15. Robinson K, Arheart K, Refsum H și colab.: Concentrații scăzute de acid folic și vitamina B6: Factori de risc pentru accident vascular cerebral, boli vasculare periferice și boli coronariene. Circulation 1998;97:437-443.

16. Stampfer MJ, Rimm EB: Folati și boli cardiovasculare: de ce avem nevoie de un proces acum. JAMA 1996;275:1929-1930.

17. Wever RM, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ: Ateroscleroza și cele două fețe ale sintetazei oxidului nitric endotelial. Circulation 1998;97:108-112.

18. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab.: Efectul unei diete de tip mediteranean asupra ratei complicațiilor cardiovasculare la pacienții coronarieni. Perspective asupra efectului cardioprotector al anumitor nutrimente. J Am Coll Cardiol 1996;28:1103-1108.

19. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab.: Dieta mediteraneană, factorii de risc tradiționali și rata complicațiilor cardiovasculare după infarctul miocardic. Raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-785.

20. De Lorgeril M, Salen P, Caillat-Vallet E, et al: Control of bias in dietary trial to prevent coronary recurrences. Studiul Lyon Diet Heart. Eur J Clin Nutr 1997;51: 116-122.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL: Model alimentar mediteranean într-un studiu randomizat: supraviețuire prelungită și posibilă reducere a ratei cancerului. Arch Intern Med 1998;158:1181-1187.

21. Cummings JH, Bingham SA: Dieta și prevenirea cancerului. BMJ 1998;317: 1636-1640.

Studiul randomizat privind alimentația și viața sănătoasă pentru femei (WHEL). Influența unei diete foarte bogate în legume, fructe și fibre și săracă în grăsimi asupra prognosticului după tratamentul pentru cancerul de sân. JAMA 2007;298:289-298.

22. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW și colab.: Efectele suplimentării cu seleniu pentru prevenirea cancerului la pacienții cu carcinom al pielii: un studiu randomizat. JAMA 1996;276:1957-1963.

23. Menendez JA, și colab.: O explicație genomică care conectează „dieta mediteraneană", uleiul de măsline și cancerul: acidul oleic, principalul acid gras mononesaturat al uleiului de măsline, induce formarea de complexe inhibitoare „factor de transcripție PEA3-site-ul de legare a ADN-ului PEA3" la

24. nivelul oncogenei Her-2/neu (erbB-2) în celulele canceroase de sân și în celulele canceroase de sân. Eur J Cancer 2006;42:2425-2432.

25. Hashim YZ, Eng M, Gill CI și colab: Componentele uleiului de măsline și chimioprevenția cancerului colorectal. Nutr Rev 2005;63:374-386.

MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA și colab: Efectele acizilor grași omega-3 asupra riscului de cancer. O revizuire sistematică. JAMA 2006;295:403-415.

Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M și colab.: Acizi grași n-3 cu lanț lung alimentar pentru prevenirea cancerului: o revizuire a mecanismelor potențiale. Am J Clin Nutr 2004;79:935-945.

26. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC și colab.: Modelul alimentar mediteranean și predicția mortalității pentru toate cauzele într-o populație din SUA. Arch Intern Med 2007;167:2461- 2468.

27. Trichopoulou A, Costacou T, Barnia C, Trichopoulos D: Aderarea la o dietă mediteraneană și supraviețuirea la o populație grecească. N Engl J Med 2003;348:2599-2608.

28. Knoops KT, de Groot L, Kromhout D și colab.: Dieta mediteraneană, factorii stilului de viață și mortalitatea pe 10 ani la bărbații și femeile europeni în vârstă. Proiectul HALE. JAMA 2004;292:1433-1439.

29. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS și colab.: Dieta mediteraneană și incidența și mortalitatea prin boli coronariene și accident vascular cerebral la femei. Tiraj 2009;119: 1093-1100.

30. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al: AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Beneficiile unui program național de educație asupra colesterolului în stil mediteranean/Asociația Americană a Inimii Pasul I al unui model alimentar privind bolile cardiovasculare. Circula tion 2001;103:1823-1825.

31. Zeghichi S, Kallithraka S, Simopoulos AP, Kypriotakis Z: Compoziția nutrițională a plantelor sălbatice selectate în dieta Cretei. World Rev Nutr Diet 2003;91:22-40.

32. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab.: Interacțiunile consumului de vin cu acizii grași omega-3 la pacienții cu boală coronariană. Un efect asemănător cu peștele al consumului moderat de vin. Am Heart J 2008;155:175-181.

Simopoulos A: Importanța raportului de acizi grași esențiali omega-6/omega-3: Aspecte evolutive. World Rev Nutr Diet 2003;92:1-22.

33. Toufektsian MC, de Lorgeril M, Nagy N și colab.: Aportul alimentar cronic de antociani derivate din plante protejează inima șobolanului împotriva leziunilor de ischemie-reperfuzie. J Nutr 2008; 138:747-752.

34. 38. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al: Dozarea alcoolului și mortalitatea totală la bărbați și femei. O meta-analiză actualizată a 34 de studii prospective. Arch Intern Med 2006;166:2437-2445.

35. 39. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL și colab: Consumul de vin și riscurile de complicații cardiovasculare după infarct miocardic acut recent. Tiraj 2002;106: 1465-1469.

40. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al: Consumul anterior de alcool și mortalitatea în urma infarctului miocardic acut. JAMA 2001;285:1965-1970.

41. Janszky I, Ljung R, Ahnve S, et al: Alcool și prognostic pe termen lung după infarct miocardic acut. Studiul OIA. Eur Heart J 2008;29:45-53.

42. Guiraud A, de Lorgeril M, Boucher F, et al: Efectul cardioprotector al consumului cronic de etanol în doze mici: Perspective asupra conceptului de precondiționare a etanolului. J Mol Cell Cardiol 2004;36:561-566.

43. Referința a fost ștearsă în pagini.

44. Referința a fost ștearsă în pagini.

45. Referința a fost ștearsă în pagini.

46. Strandberg TE, Strandberg AY, Salomaa VV, et al: Preferința băuturilor alcoolice, mortalitatea la 29 de ani și calitatea vieții la bărbații la bătrânețe. J Gerontol 2007;62:213-218.

47. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al: Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Tiraj 2002;105:2836-2844.

48. Zipes DP, Wellens HJ: Moarte subită cardiacă. Circulation 1998;98:2234-2251.

49. De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, et al: Dietary prevention of suden cardiac death. Eur Heart J 2002;23:277-285.

50. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS: Inversarea efectelor aritmogene ale aportului de acizi grași saturați pe termen lung de către acizii grași n-3 și n-6 din dietă. Am J Clin Nutr 1990;51:53-58.

51. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS: Uleiul de pește alimentar previne fibrilația ventriculară după ocluzia coronariană și reperfuzie. Am Heart J 1988;16: 709-716.

52. Billman GE, Kang JX, Leaf A: Prevenirea morții cardiace subite prin acizi grași polinesaturați omega-3 puri din dietă la câini. Circulation 1999;99:2452-2457.

53. Nair SD, Leitch J, Falconer J, și colab.: Acizii grași neesterificați cardiaci (n-3) sunt crescuți selectiv la porcii hrăniți cu ulei de pește în urma ischemiei miocardice. J Nutr 1999;129: 1518-1523.

54. Harris SW, Lu G, Rambjor GS și colab: Influența suplimentării cu acizi grași (n-3) asupra activităților endogene ale lipazelor plasmatice. Am J Clin Nutr 1997;66:254-260.

55. Kang JX, Xiao YF, Leaf A: Acizii grași polinesaturați liberi, cu lanț lung, reduc excitabilitatea electrică a membranei în cardiomiocitele de șobolan neonatal. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:3997-4001.

56. Xiao YF, Kang JX, Morgan JP și colab.: Efectele de blocare ale acizilor grași polinesaturați asupra canalelor de Na ale miocitelor ventriculare de șobolan neonatal. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92: 1100-1104.

57. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP și colab.: Suprimarea curenților de Ca de tip L de către acizii grași poliun saturati în miocitele cardiace neonatale și adulte. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:4182-4187.

58. Raitt MH, Connor WE, Morris C și colab.: Suplimentarea cu ulei de pește și riscul de tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară la pacienții cu defibrilatoare implantabile. Un studiu randomizat controlat. JAMA 2005;593:2884-2891.

59. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al; pentru cercetătorii studiului Fatty Acid Antiarithmia Trial : Prevenirea aritmiilor fatale la subiecții cu risc ridicat prin aportul de ulei de pește n-3 acizi grași. Tiraj 2005;112:2762-2768.

60. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al; Grupul de studiu SOFA: Efectul uleiului de pește asupra - tahiaritmiei ventriculare și a morții la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile : studiu randomizat Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arhythmia (SOFA). JAMA 2006;295:2613-2619.

61. De Lorgeril M, Salen P: Pește și acizi grași n-3 pentru prevenirea și tratamentul bolilor coronariene. Nutriția nu este farmacologie. Am J Med 2002;112:316-319.

62. Corr PB, Saffitz JE, Sobel BE: Care este contribuția metabolismului lipidic alterat la aritmogeneza în inima ischemică? În Hearse DJ, Manning AS, Janse MJ (eds): Life Threatening Arhythmias during Ischemia and Infarct. New York, Raven Press, 1987, pp. 91-114.

63. Parratt JR, Coker SJ, Wainwright CL: Eicosanoids și susceptibilitatea la aritmii ventriculare în timpul ischemiei și reperfuziei miocardice. J Mol Cell Cardiol 1987;19(Suppl 5):55-66.

64. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E și colab.: Efectul uleiului de pește asupra variabilității ritmului cardiac la supraviețuitorii infarctului miocardic: un studiu controlat randomizat dublu orb. BMJ 1996;312:677-678.

65. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J și colab.: Variabilitatea ritmului cardiac și conținutul de acizi grași din membranele celulelor sanguine: Un studiu de răspuns la doză cu acizi grași n-3. Am J Clin Nutr 1999;70:331-337.

66. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I și colab.: Aportul alimentar și nivelurile membranei celulare ale acizilor grași polinesaturați n-3 cu lanț lung și riscul de stop cardiac primar. JAMA 1995;274:1363-1367.

67. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C: Relația inversă între consumul de pește și mortalitatea la 20 de ani din cauza bolii coronariene. N Engl J Med 1985;312:1205-1209.

68. Shekelle RB, Missel L, Paul O, et al: Consumul de pește și mortalitatea din cauza bolilor coronariene. N Engl J Med 1985;313:820-824.

69. Keys A, et al: Șapte țări. O analiză multivariată a morții și a bolii coronariene. O carte a Fondului Commonwealth. Cambridge, Mass./Londra: Harvard Univ. Press, 1980, pp 1-381.

70. Roberts TL, Wood DA, Riemersma RA, et al: Acid linoleic și risc de moarte subită cardiacă. Br Heart J 1993;70:524-529.

71. Louheranta AM, Porkkala-Sarataho EK, Nyyssonen MK și colab.: Aportul de acid linoleic și susceptibilitatea lipoproteinelor cu densitate joasă la oxidare la bărbați. Am J Clin Nutr 1996;63:698-703.

72. Ross R: Ateroscleroza: o boală inflamatorie. N Engl J Med 1999;340: 115-126.

73. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, și colab: LDL oxidat și LDL modificat cu malondialdehidă la pacienții cu sindroame coronariene acute și boală coronariană stabilă. Circulation 1998;98:1487-1494.

74. Juul K, Nielsen LB, Munkholm K și colab.: Oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă a plasmei accelerează acumularea acesteia în peretele arterial in vivo. Tiraj 1996; 94:1698-1704.

75. Moreno PR, Falk E, Palacios JF și colab: Infiltrarea macrofagelor în sindroamele coronariene acute .
31 Implicații pentru ruperea plăcii. Circulation 1994;90:775-778.

76. Van der Wal AC, Becker EC, Van der Loos DS, et al: Site-ul de ruptură sau eroziune intimală a plăcilor de ateroscleroză coronariană trombozată este caracterizat printr-un proces inflamator, indiferent de morfologia plăcii dominante. Tiraj 1994; 89:36-44.

77. Farb A, Burk AP, Tang AL și colab: Eroziunea plăcii coronare fără ruptură într-un miez lipidic. O cauză frecventă de tromboză coronariană în moartea coronariană subită. Circulation 1996;93:1354-1363.

78. Davies MJ, Thomas A: Tromboza și leziunile acute ale arterei coronare în moartea ischemică cardiacă subită. N Engl J Med 1984;310:1137-1140.

79. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al: Un studiu controlat al unei diete bogate în grăsimi nesaturate în prevenirea complicațiilor aterosclerozei. Circulation 1969;34(Suppl II):1-63.

80. Simopoulos AP, Sidossis LS: Ce este atât de special la dieta tradițională a Greciei. Dovezile științifice. World Rev Nutr Diet 2000;87:24-42.

81. Roberts TL, Wood DA, Riemersma RA și colab: Izomeri trans ai acizilor oleic și linoleic în țesutul adipos și moartea cardiacă subită. Lancet 1995;345:278-282.

82. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, et al: Acizii grași trans membrana celulară și riscul de stop cardiac primar. Tiraj 2002;105:697-701.

83. Wannamethee G, Shaper AG: Alcoolul și moartea subită cardiacă. Br Heart J 1992;68:443-448.

84. Kagan A, Yano K, Reed DM și colab: Predictorii morții cardiace subite printre bărbații hawaian-japonezi. Am J Epidemiol 1989;130:268-277.

85. Cowie MR, Mostred A, Wood DA, et al: Epidemiologia insuficienței cardiace. Eur Heart J 1997;18:208-225.

86. Levine B, Kalman J, Mayer L și colab.: Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med 1990;323:236-241.

87. Swan JW, Anker SD, Walton C și colab.: rezistența la insulină în insuficiența cardiacă cronică: relația cu severitatea și etiologia insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol 1997;30:527-532.

88. Evans P, Halliwell B: Micronutrienți: stare oxidant/antioxidant. Br J Nutr 2001;85:S67-S74.

89. Dhalla AK, Hill M, Singal PK: Rolul stresului oxidativ în tranziția hipertrofiei la insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol 1996;28:506-514.

90. De Lorgeril M, Salen P, Acccominotti M, et al: Antioxidanți dietetici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Perspective asupra importanței seleniului în insuficiența cardiacă. Eur J Heart Fail 2001;3:661-669.

91. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H: Vitamina C îmbunătățește funcția endotelială a arterelor conducte la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation 1998;97: 363-368.

92. Witte KK, Nikitin NP, Parker AC și colab: Efectul suplimentării cu micronutrienți asupra calității vieții și a funcției ventriculare stângi la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă. Eur Heart J 2005;26:2238-2244.

93. Jacobson A, Pihl-Lindgren E, Fridlund B: Malnutriția la pacienții care suferă de insuficiență cardiacă cronică; grija asistentei. Eur J Heart Fail 2001;3:449-456.

94. Pittman JG, Cohen P: Patogeneza cașexiei cardiace. N Engl J Med 1964;271:453-460.

95. Anker SD, Clark AL, Kemp M și colab.: Factorul de necroză tumorală și metabolismul steroizilor în insuficiența cardiacă cronică: Relație posibilă cu pierderea musculară. J Am Coll Cardiol 1997;30:997-1001.

96. Tsutamoto T, Atsuyuki W, și colab: Relația dintre factorul de necroză tumorală-alfa și stresul oxidativ în inimile eșuate ale pacienților cu cardiomiopatie dilatată. J Am Coll Cardiol 2001;37:2086-2092.

97. Anker SD, Ponikowski P, Varney S și colab.: Risipirea ca factor de risc independent pentru mortalitatea în insuficiența cardiacă cronică. Lancet 1997;349:1050-1053.

98. Witte KK, Clark AL, Cleland JG: Insuficiență cardiacă cronică și micronutrienți. J Am Coll Cardiol 2001;37:1765-1774.

99. Golik A, Cohen N, Ramot Y și colab.: diabet zaharat de tip II, insuficiență cardiacă congestivă și metabolismul zincului. Biol Trace Elem Res 1993;39:171-175.

100. Ge K, Yang G: Epidemiologia deficienței de seleniu în studiul etiologic al bolilor endemice din China. Am J Clin Nutr (Suppl) 1993;57:259S-263S.

101. Chariot P, Perchet H, Monnet I: Cardiomiopatie dilatată la pacienții infectați cu HIV. N Engl J Med 1999;340:732.

102. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T și colab.: Efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei cu doze mari și mici asupra nivelurilor de citokine în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 1999;34:2061-2067.

103. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS și colab.: Rezultatele terapiei vizate cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (ENBREL) la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj 2001;103:1044-1046.

104. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE și colab.: Efectul suplimentării alimentare cu acizi grași polinesaturați n-3 asupra sintezei interleukinei-1 și a factorului de necroză tumorală de către celulele mononucleare. N Engl J Med 1989;320:265-271.

105. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA: Efectul asupra factorului de necroză tumorală umană și a producției de interleukină-1 a dietelor îmbogățite în acizi grași n-3 din ulei vegetal sau ulei de pește. Am J Clin Nutr 1996;63:116-122.

106. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al; Investigatorii GISSI-HF: Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 2008;372: 1223-1230.

107. Ross R: Ateroscleroza-o boală inflamatorie. N Engl J Med 1999;340:115-126.

108. Libby P, Theroux P: Fiziopatologia bolii coronariene. Tiraj 2005;111:3481-3488.

109. De Lorgeril M, Latour JG: Leucocite, tromboză și angină instabilă. N Engl J Med 1987;316:1161.

110. De Lorgeril M, Basmadjian A, Lavallee M, et al: Influența leucopeniei asupra fluxului colateral, fluxului de reperfuzie, fibrilației ventriculare de reflux și dimensiunii infarctului la câini. Am Heart J 1989;117:523-532.

111. Kuzuya T, Hoshida S, Suzuki K și colab: Activitatea leucocitelor polimorfonucleare și aritmia ventriculară în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1988;62:868-872.

112. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: Valoarea prognostică a proteinei C-reactive și a proteinei amiloidului A seric în angina instabilă severă. N Engl J Med 1994;331: 417-424.

113. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al: Leucocite și riscul de boli cardiace ischemice. JAMA 1987;257:2318-2324.

114. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE: Fibrină și antigene legate de fibrinogen la pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă. N Engl J Med 1987;317:1361-1365.

115. Willerson JT, Ridker PM: Inflamația ca factor de risc cardiovascular. Tiraj 2004;109(suppl II): II-2-II-10.

116. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE și colab.: Dincolo de colesterol: Modificarea lipoproteinei cu densitate joasă care crește aterogenitatea acesteia. N Engl J Med 1989;320: 915-924.

117. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al: lipoproteina cu densitate scăzută suferă modificări oxidative in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:1372-1376.

118. Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al: Dovezi pentru prezența lipoproteinei de joasă densitate modificată oxidativ în leziunile aterosclerotice ale iepurelui și omului. J Clin Invest 1989;84:1086-1095.

119. Clarke R, Armitage J: Vitamine antioxidante și risc de boli cardiovasculare. Revizuirea studiilor randomizate pe scară largă. Cardiovasc Drugs Ther 2002;16:411-415.

120. Asplund K: Vitaminele antioxidante în prevenirea bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică. J Intern Med 2002;251:372-392.

121. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J: Inhibarea ciclooxigenazei și riscul cardiovascular. Tiraj 2005;112:759-770.

122. Hippisley-Cox J, Coupland C: Riscul de infarct miocardic la pacienții care iau inhibitori de ciclo-oxigenază-2 sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene convenționale: analiză caz-control imbricată bazată pe populație. BMJ 2005;352:1366-1372.

123. Del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A: Efectul glucocorticoizilor asupra arterelor în artrita reumatoidă. Arthritis Rheum 2004;50:3813-3822.

124. Brindley DN: Rolul glucocorticoizilor și acizilor grași în afectarea metabolismului lipidic observat în sindromul metabolic. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19(Suppl 1):S69-S75.

125. stentului cu eluare cu dexametazonă în doză mare . Am J Cardiol 2004;15:193-195.

126. Cipollone F, Fazia M, Mezzetti A: Novel determinants of plate instability. J Thromb Haemost 2005;3:1962-1975.

127. De Caterina R, Zampolli A: De la astm la ateroscleroză: 5-Lipoxigenază, leucotriene și inflamație. N Engl J Med 2004;350:4-7.

128. Offner H, Clausen J: Inhibarea răspunsului limfocitelor la stimulente induse de acizi grași nesaturați și prostaglandine în scleroza multiplă. Lancet 1974;2: 1204-1205.

129. Weyman S, Belin J, Smith AD, Thompson RH: Acid linoleic ca agent imunosupresor. Lancet 1975;2:33.

130. Santoli D, Phillips PD, Colt TL și colab.: Suprimarea creșterii limfocitelor T umane dependente de interleukină 2 in vitro de către prostaglandina E și acizii grași precursori ai acestora. J Clin Invest 1990;85:424-432.

131. Purasiri P, McKechnie A, Heys SD și colab.: Modularea in vitro a răspunsului proliferativ al limfocitelor cu citotoxicitate naturală umană la mitogeni și producția de citokine de către acizii grași esențiali. Immunology 1997;92:166-172.

132. Calder PC: acizi grași polinesaturați și inflamație. Biochem Soc Trans 2005;33:423-427.

133. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC și colab: Inhibitori de ciclo-oxigenază și efectele antiplachetare ale aspirinei. N Engl J Med 2001;345:1809-1817.

134. Patrono C, Garcia-Rodriguez LA, Landolfi R: Aspirină în doză mică pentru prevenirea aterotrombozei. N Engl J Med 2005;353:49-59.

135. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, et al: Activarea trombocitară persistentă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu doză mică de aspirină. J Thromb Haemost 2007;5:2197-2220.

136. de Lorgeril M, Dureau G, Boissonnat P, et al: Increased platelet aggregation after heart transplantation: Knfluence of aspirin. J Heart Lung Transplant 1991;10:600-603.

137. Gawaz M, Langer H, May AE: Trombocitele în inflamație și aterogeneză. J Clin Invest 2005;115:3378-3384.

138. De Lorgeril M, Loire R, Guidollet J, et al: Accelerated coronary disease after transplantation : The role of enhanced platelet aggregation and thrombosis. J Intern Med 1993 233:343-350.

139. De Lorgeril M, Boissonnat P, Mamelle N, et al: agregarea trombocitelor și colesterolul HDL sunt predictive pentru evenimentele coronariene acute la receptorii de transplant de inimă. Circulation 1994;89:2590-2594.

140. De Lorgeril M: Acizi grași polinesaturați esențiali, inflamații, ateroscleroză și boli cardiovasculare. Subcell Biochem 2007;42:283-297.

141. De Lorgeril M, Salen P: Acid alfa-linolenic și boala coronariană. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:162-169.

142. James MJ, Gibson RA, Cleland LG: Producția de acizi grași polinesaturați dietetici și mediator de inflamație. Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):343S-348S.

143. Lerner R, Lindstrom P, Berg A și colab.: Dezvoltarea și caracterizarea deficienței de acizi grași esențiali în celulele endoteliale umane. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:1147-1151.

144. Esposito K, Marfella R, Ciotola M și colab: Efectul unei diete în stil mediteranean asupra disfuncției
endoteliale și a markerilor inflamației vasculare în sindromul metabolic. Un studiu randomizat. JAMA
2004;292:1440-1446.
145. Ambring A, Johansson M, et al: Dieta de inspirație mediteraneană scade raportul dintre fosfolipidele
serice n-6 la acizi grași n-3, numărul de leucocite și trombocite și factorul de creștere a endoteliului
vascular la subiecții sănătoși. Am J Clin Nutr 2006;83: 575-581.
Lands WE: Impactul alegerilor alimentare zilnice asupra promovării sănătății și prevenirii bolilor. World
146. Rev Nutr Diet 2001;88:1-5.
Levy BD, Clish CB, Schmidt B și colab: Comutarea clasei de mediator lipidic în timpul inflamației acute:
147. semnale în rezoluție. Nat Immunol 2001;7:612-619.
Serhan CN, Jain A, Marleau S, și colab: Reducerea inflamației și a leziunilor tisulare la iepurii transgenici
148. care supraexprimă 15-lipoxigenază și mediatori lipidici antiinflamatori endogeni. J Immunol
2003;171:6856-6865.
Bannenberg G, Moussignac RL, Gronert K și colab.: Lipoxinele și noii analogi de 15-epi-lipoxină
149. prezintă acțiuni antiinflamatorii puternice după administrarea orală. Br J Phar macol 2004;143:43-52.
Vancheri C, Mastruzzo C, Sortino MA, Crimi N: Plămânul ca loc privilegiat pentru acțiunile benefice
ale PGE2. Trends Immunol 2004;25:40-46.
150. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer K și colab.: genotipul promotorului de arahidonat 5-lipoxigenază, acid
arahidonic alimentar și ateroscleroză. N Engl J Med 2004;350:29-37.
151. Thies F, Garry JM, Yaqoob P și colab: Asocierea acizilor grași polinesaturați n-3 cu stabilitatea plăcilor
aterosclerotice: un studiu controlat randomizat. Lancet 2003;361: 477-485.
152. Kim HH, Shin CM, Park CH și colab.: Acidul eicosapentaenoic inhibă expresia MMP-1 indusă de UV
în fibroblastele dermice umane. J Lipid Res 2005;46:1712-1720.
Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C și colab.: Efectul inhibitor al acidului oleic și al acidului docosahexaenoic
153. asupra metastazelor pulmonare de către celulele carcinomului de colon-26 sunt asociate cu activități
reduse ale metaloproteinazelor-2 și -9 ale matricei. Int J Cancer 1997;73: 607-612.
Serhan CN: Mediatori noi eicosanoizi și docosanoizi: rezolutine, docosatriene și neuroprotectine. Curr
154. Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:115-121.
Merched AJ, Ko K, Gotlinger KH, și colab.: Ateroscleroza: Dovezi pentru afectarea rezoluției inflamației
vasculare guvernate de mediatori lipidici specifici. FASEB J 2008;22:3595-3606.
De Caterina R, Madonna R, Massaro M: Efectele acizilor grași omega-3 asupra citokinelor și moleculelor
155. de adeziune. Curr Atheroscler Rep 2004;6:485-491.
Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S și colab.: Relația acizilor grași polinesaturați din plasmă cu
156. markerii inflamatori circulanți. J Clin Endocrinol Metab 2006;2: 439-446.
Zhao G, Etherton TD, Martin KR și colab.: Acidul alfa-linolenic alimentar reduce factorii de risc
cardiovascular inflamatori și lipidici la bărbații și femeile hipercolesterolemici. J Nutr 2004;134:2991-
157. 2997.
De Caterina R, Liao JK, Libby P: Fatty acid modulation of endothelial activation. Am J Clin Nutr
158. 2000;71(suppl 1):213S-223S.
Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C și colab.: Acidul oleic inhibă activarea endotelială: un mecanism
antiaterogenic vascular direct al unei componente nutriționale în dieta mediteraneană. Arterioscl Thromb
159. Vasc Biol 1999;19:220-228.
Yaqoob P, Knapper JA, Webb DH, et al: Efectul uleiului de măsline asupra funcției imune la bărbații de
vârstă mijlocie. Am J Clin Nutr 1998;67:129-135.
160. Novak TE, Babcock TA, Jho DH și colab: Inhibarea NF-kappa B de către acizii grași omega-3 modulează
transcripția TNF-alfa macrofagelor stimulate de LPS. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol
161. 2003;284:L84-L89.
Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al: Prevenirea clinică a morții cardiace subite prin acizi grași polinesaturați
n-3 și mecanismul de prevenire a aritmiilor prin uleiuri de pește n-3. Circulation 2003;107:2646-2652.
162. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA și colab.: Biosinteza sistemică a clinului prostatic prin
ciclooxigenază (COX)-2: farmacologia umană a inhibitorilor selectivi ai COX-2. Proc Natl Acad Sci
163. USA 1999;96:272-277.
Bresalier RS, Sandler RS, Quan H și colab.: Evenimente cardiovasculare asociate cu rofecoxib într-un
studiu de chimioprevenire a adenomului colorectal. N Engl J Med 2005;352: 1092-1102.
164. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA și colab: Riscul cardiovascular asociat cu celecoxib într-un
studiu clinic pentru prevenirea adenomului colorectal. N Engl J Med 2005;352:1071-1080.
Graham DJ, Campen D, Hui R și colab.: Riscul de infarct miocardic acut și moarte subită cardiacă la
165. pacienții tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene selective și neselective cu ciclo-
oxigenază 2: studiu de caz-control imbricat. Lancet 2005;365: 475-481.
Kromhout D: Studiul pe valurile celor șapte țări. O perspectivă a sănătății publice asupra colesterolului.
166. Eur Heart J 1999;20:796-802.
Kromhout D, Keys A, Aravanis C, et al: Modele de consum de alimente în anii 1960 în șapte țări. Am J
Clin Nutr 1989;49:889-894.
167. Renaud S, de Lorgeril M: Lipidele dietetice și relația lor cu boala cardiacă ischemică: de la epidemiologie
la prevenire. J Intern Med 1989;225(Suppl 1):39-46.
Grundy SM, Denke MA: Influențe dietetice asupra lipidelor și lipoproteinelor serice. J Lipid Res
168. 1990;31:1149-1172.
Clarke R, Frost C, Collins R și colab: Lipide alimentare și colesterol din sânge: meta-analiză cantitativă
a studiilor de secție metabolică. BMJ 1997;314:112-117.
Macmahon S: Tensiunea arterială și riscul de boli cardiovasculare. N Engl J Med 2000;342:50-52.
169. EUROASPIRE: Un studiu al Societății Europene de Cardiologie privind prevenirea secundară a bolii
coronariene. Principalele rezultate. Eur Heart J 1997;18:1569-1582.
170. Subcomitetul Ghid, 1999 Organizația Mondială a Sănătății-Societatea Internațională de Hipertensiune:
Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale. J Hypertens 1999;17: 151-183.
171. 177. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al: Relația dintre tensiunea arterială și
mortalitatea datorată bolii coronariene în rândul bărbaților din diferite părți ale lumii. N Engl J
172. Med 2000;342:1-8.
178. Grupul de cercetare cooperativă INTERSALT: Intersalt: Un studiu internațional al excreției de
173. electroliți și al tensiunii arteriale. Rezultate pentru excreția urinară de sodiu și potasiu pe 24 de
ore. BMJ 1988;297:319-328.
174. 179. Nunez-Cordoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E și colab.: Dieta mediteraneană și incidența
hipertensiunii: Studiul Seguimiento Universidad de Navarra (SUN). Am J Epidemiol
175. 2009;169:339-346.
180. Esposito K, Marfella R, Ciotola M și colab: Efectul unei diete în stil mediteranean asupra -
176. disfuncției endoteliale și a markerilor inflamației vasculare. Un studiu randomizat. JAMA
2004;292:1440-1446.
181. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos T, et al: Uleiul de măsline, dieta mediteraneană și tensiunea
arterială: studiul EPIC grec. Am J Clin Nutr 2004;80:1012-1018.
182. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, et al: Dietele mediteraneene și cu conținut scăzut de
grăsimi îmbunătățesc funcția endotelială la bărbații hipercolesterolemici. Ann Intern Med
2001;134: 1115-1119.
183. McCarron DA: Dieta și tensiunea arterială - Schimbarea de paradigmă. Science 1998;281: 933-934.
184. Bonaa KH, Bjerve KS, Straume B și colab: Efectul acizilor eicosapentaenoic și docosahexae noic asupra tensiunii arteriale în hipertensiune arterială. N Engl J Med 1990;322:795-801.
185. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al; pentru DASH Collaborative Research Group: Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. N Engl J Med 1997;336:1117-1124.
186. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al: Efectele asupra tensiunii arteriale ale sodiului alimentar redus și abordările dietetice pentru a opri dieta hipertensiunii (DASH). N Engl J Med 2001;344:3-10.
187. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al: Efectele asupra tensiunii arteriale ale sodiului alimentar redus și abordările dietetice pentru a opri dieta hipertensiunii (DASH). N Engl J Med 2001;344:3-10.
188. Furchgott RF, Zawadski JV: Rolul obligatoriu al celulelor endoteliale în relaxarea mușchiului neted arterial de către acetilcolină. Nature 1980;288:373-376.
189. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE: Relaxare vasculară anormală dependentă de endoteliu la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. N Engl J Med 1990;323: 22-27.
190. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Impactul prognostic al disfuncției vasodilatatoare coronariene asupra rezultatului advers pe termen lung al bolii coronariene. Tiraj 2000;101:1899-1906.
191. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, et al: 5-metiltetrahidrofolatul, forma activă a acidului folic, restabilește funcția endotelială în hipercolesterolemia familială. Circula tion 1998;97:237-241.
191a. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Efectele scăderii homocisteinei cu acid folic plus vitamina B12 față de placebo asupra mortalității și morbidității majore la supraviețuitorii infarctului miocardic: un studiu randomizat. Studiul eficacității reducerilor suplimentare ale colesterolului și homocisteinei (CĂUTARE) Grup de colaborare. JAMA 2010;303:2486-2494.
191b. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Scăderea homocisteinei cu acid folic și vitamine B în bolile vasculare. N Engl J Med 2006;354:1567-1577.
192. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ și colab: Efectele suplimentării orale cu acid folic asupra funcției endoteliale în hipercolesterolemia. Un studiu controlat cu placebo. Circula tion 1999;100:335-338.
193. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, et al: Tetrahidrobiopterin restabilește funcția endotelială în hipercolesterolemia. J Clin Invest 1997;99:41-46.
194. Setoguchi S, Mohri M, Shimokawa H, Takeshita A: Tetrahidrobiopterina îmbunătățește disfuncția endotelială în microcirculația coronariană la pacienții fără boală coronariană epicardică. J Am Coll Cardiol 2001;38:493-498.
195. Nash DT: rezistență la insulină, niveluri de ADMA și boli cardiovasculare. JAMA 2002;287:1451-1452.
196. Bazzano L, He J, Ogden LG, et al: Consumul de leguminoase și riscul de boală coronariană la bărbați și femei din SUA. Arch Intern Med 2001;161:2573-2578.
197. Sun T, Zhou WB, Luo XP și colab: Suplimentarea orală cu L-arginine în terapia infarctului miocardic acut. O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Clin Cardiol 2009;32:649-652.
198. Kannel WB, McGee DL: Diabetul și toleranța la glucoză ca factori de risc pentru bolile cardiovasculare. Studiul Framingham. Diabetes Care 1979;2:120-126.
199. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: Mortalitatea din cauza bolii coronariene la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și la subiecții nondiabetici cu și fără infarct miocardic anterior. N Engl J Med 1998;339:229-234.
200. Garg A: Diete bogate în grăsimi mononesaturate pentru pacienții cu diabet zaharat: o metaanaliza . Am J Clin Nutr 1998;67(suppl):577S-582S.
201. Urquiaga I, Echeverria G, Polic G, et al: Mâncarea și dietele mediteraneene, resursă globală pentru controlul sindromului metabolic și al bolilor cronice. World Rev Nutr Diet 2008;98:150-173.
202. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D: Dieta mediteraneană și sindromul metabolic. Mol Nutr Food Res 2007;51:1268-1274.
203. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C și colab: Impactul obiceiurilor de viață asupra prevalenței sindromului metabolic în rândul adulților greci din studiul ATTICA. Am Heart J 2004;147:106-112.
204. Salas-Salvado J, Fernândez-Ballart J, Ros E, et al; Investigatorii studiului PREDIMED: Efectul unei diete mediteraneene suplimentate cu nuci asupra statusului sindromului metabolic: Rezultatele unui an ale studiului randomizat PREDIMED. Arch Intern Med 2008;168: 2449-2458.
205. Laakso M: Beneficiile controlului strict al glucozei și tensiunii arteriale în diabetul de tip 2. Lecții din studiul prospectiv asupra diabetului din Marea Britanie. Circulation 1999;99:461-462.
206. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG: Relația dintre obezitatea centrală și rezistența la insulină cu prevalența ridicată a diabetului și riscul cardiovascular la sud-asiații. Lancet 1991;337:382-386.

207. Peterson DB, Fisher K, Carter RD, Mann J: Fatty acid composition of erythrocytes and trigliceridele plasmatice și riscul cardiovascular la pacienții diabetici asiatici. Lancet 1994;343:1528-1530.

208. Toft I, Bonaa KH, Ingebretsen OC, et al: Effects of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. Ann Intern Med 1995;123: 911-918.

209. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, et al: Uleiul de pește previne rezistența la insulină indusă de hrănirea bogată în grăsimi la șobolani. Science 1987;237:885-888.

210. Riccardi G, Rivellese AA: Diabet: Nutriția în prevenire și management. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1999;9(Suppl to No.4):33-36.

211. Guagnano MT, Merlitti D, Pace-Palitti V, et al: Nutriție clinică: predare inadecvată în școlile de medicină. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001;11:104-107.

212. Kris-Etherton P: Acizi grași mononesaturați și riscul bolilor cardiovasculare. Circulation 1999;100:1253-1258.

213. De Lorgeril M, Salen P, Laporte F, et al: Uleiul de rapiță și margarina pe bază de ulei de rapiță în prevenirea și tratamentul bolii coronariene. Eur J Lipid Sci Technol 2001;103:490-495.

214. De Lorgeril M, Salen P, Laporte F, de Leiris J: Utilizarea potențială a nucilor pentru prevenirea și tratamentul bolii coronariene: de la alimentele naturale la cele funcționale. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001;11:362-371.

CHAPTER 32

Exercise Training After an Acute Coronary Syndrome

Anil Nigam and Martin Juneau

CLINICAL BENEFITS

Numeroase publicații au documentat eficacitatea reabilitării cardiace pe bază de efort (RC) după infarctul miocardic (IM) sau intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Deoarece majoritatea studiilor publicate au fost insuficiente pentru a detecta reduceri semnificative ale mortalității, au fost efectuate multe meta-analize pentru a aborda această problemă. Trei meta-analize recente [1-3] au confirmat recenzii anterioare publicate la sfârșitul anilor optzeci. [4, 5]

În publicația lor, Clark și colegii [1] a revizuit 63 de studii randomizate, incluzând un total de 21295 de pacienți. Pentru cele 40 de studii care au raportat mortalitatea de orice cauză, reprezentând 16.142 de pacienți, reducerea globală a mortalității a fost de 47% la 2 ani. Riscul de IM recurent a fost redus cu 17% pe o perioadă medie de urmărire de 12 luni. Șapte studii au raportat o urmărire de cel puțin 5 ani și au documentat un beneficiu susținut pe termen lung cu o reducere a mortalității de toate cauzele cu 23%. Efectul tratamentului nu a diferit între diferitele tipuri de intervenții, adică doar exerciții fizice sau exerciții asociate cu un program cuprinzător de reducere a factorilor de risc.

Taylor și colegii de muncă [2] au revizuit 48 de studii cu un total de 8940 de pacienți în revizuirea lor sistematică. Rezultatele lor arată că CR bazată pe exerciții este asociată cu o reducere cu 20% a mortalității de orice cauză și o reducere cu 26% a mortalității cardiace (Fig. 32-1). Nu a existat o reducere semnificativă a incidenței IM recidivant nonfatal.

O revizuire sistematică realizată de colaborarea Cochrane publicată inițial în 2001 și revizuită în 2005 [3] a studiat 51 de studii pentru un total de 8440 de pacienți. Ei au raportat o reducere cu 27% a mortalității de toate cauzele și o reducere cu 31% a mortalității cardiace. Evenimentele combinate (IM nonfatal, intervenția chirurgicală de bypass coronarian și angioplastia) au fost reduse cu 19%. Nu a existat nicio dovadă de reducere a riscului - pentru infarctul miocardic recidivant nonfatal.

COST-EFICACITATEA REHABILITĂRII CARDIACĂ BAZATĂ PE EFICIENTĂ

O revizuire a 15 studii privind impactul economic al CR bazată pe exerciții a fost publicată de Papadakis și colegii în 2005. [6] Autorii au concluzionat că intervalul de costuri pe an de viață câștigat a fost între 2193 și 28.193 dolari și de la 668 la 16.118 dolari pe an de viață câștigat ajustat în funcție de calitate.

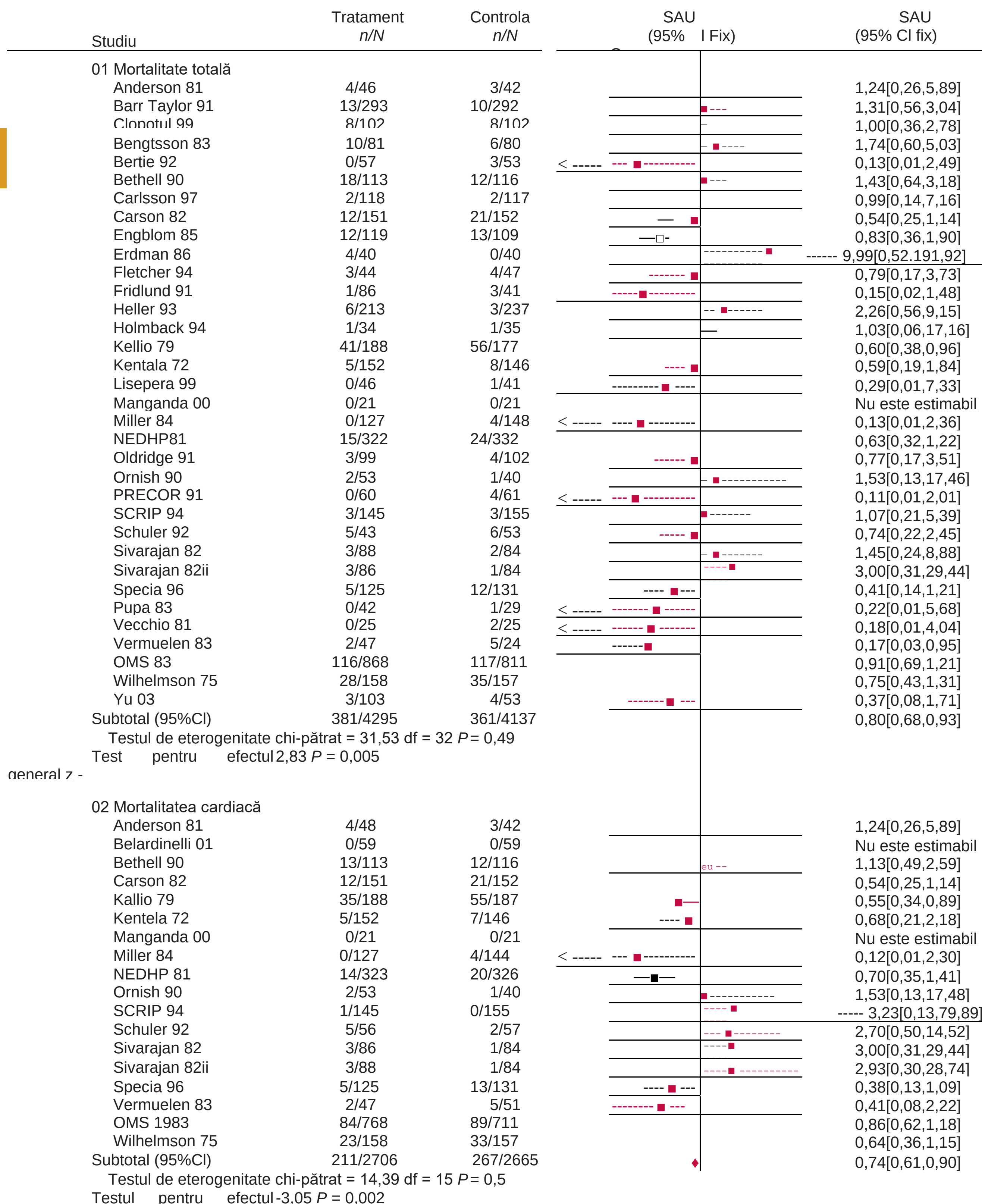
Ades și colegii [7] a studiat cost- eficiența CR după infarctul miocardic . Rezultatele lor arată un cost de 2130 USD pe an de viață economisit la sfârșitul anilor 1980 și 4950 USD pe an de viață economisit în 1995. Ei au ajuns la concluzia că CR bazată pe exerciții este mai eficient din punct de vedere al costurilor decât terapia trombolitică, intervenția chirurgicală de bypass coronarian și medicamentele pentru scăderea colesterolului, deși mai puțin rentabil decât programul de renunțare la fumat.

Fidan și colegii de muncă [8] a efectuat o analiză economică a tratamentelor pentru a reduce - mortalitatea bolilor cardiace coronare în Anglia și Țara Galilor și a concluzionat că RC bazată pe exerciții fizice a fost printre cele mai rentabile intervenții . Costul pe an de viață câștigat a fost de 1957 de lire sterline, în comparație cu inhibitorii enzimei de conversie a sinului angiotenului, la 3398 de lire sterline, și cu statine, la 4246 de lire sterline pe an de viață câștigat.

Un studiu sponsorizat de guvernul canadian [9] a concluzionat că CR bazat pe exerciții a fost rentabil, cu un cost estimat de 4950 de dolari canadieni pe an de viață câștigat.

Subutilizarea reabilitării cardiace bazate pe exerciții

În ciuda beneficiilor dovedite ale CR bazate pe exerciții fizice, acesta este încă foarte subutilizat în America de Nord și Europa. Recent, Suaya și colegii de muncă [10] a studiat utilizarea CR la 267.427 de beneficiari Medicare și a constatat că CR a fost utilizat la 13% dintre pacienții post-infarct miocardic și 31% dintre pacienții postoperatori ai arterei coronare. Rata de utilizare a CR ajustată a variat foarte mult



Studiu	Tratament n/N	Controla n/N	SAU (95% CI fix)
01 Mortalitate totală			
Anderson 81	4/46	3/42	1,24[0,26,5,89]
Barr Taylor 91	13/293	10/292	1,31[0,56,3,04]
Clopotul 99	8/102	8/102	1,00[0,36,2,78]
Bengtsson 83	10/81	6/80	1,74[0,60,5,03]
Bertie 92	0/57	3/53	0,13[0,01,2,49]
Bethell 90	18/113	12/116	1,43[0,64,3,18]
Carlsson 97	2/118	2/117	0,99[0,14,7,16]
Carson 82	12/151	21/152	0,54[0,25,1,14]
Engblom 85	12/119	13/109	0,83[0,36,1,90]
Erdman 86	4/40	0/40	9,99[0,52.191,92]
Fletcher 94	3/44	4/47	0,79[0,17,3,73]
Fridlund 91	1/86	3/41	0,15[0,02,1,48]
Heller 93	6/213	3/237	2,26[0,56,9,15]
Holmback 94	1/34	1/35	1,03[0,06,17,16]
Kellio 79	41/188	56/177	0,60[0,38,0,96]
Kentala 72	5/152	8/146	0,59[0,19,1,84]
Lisepera 99	0/46	1/41	0,29[0,01,7,33]
Manganda 00	0/21	0/21	Nu este estimabil
Miller 84	0/127	4/148	0,13[0,01,2,36]
NEDHP81	15/322	24/332	0,63[0,32,1,22]
Oldridge 91	3/99	4/102	0,77[0,17,3,51]
Ornish 90	2/53	1/40	1,53[0,13,17,46]
PRECOR 91	0/60	4/61	0,11[0,01,2,01]
SCRIP 94	3/145	3/155	1,07[0,21,5,39]
Schuler 92	5/43	6/53	0,74[0,22,2,45]
Sivarajan 82	3/88	2/84	1,45[0,24,8,88]
Sivarajan 82ii	3/86	1/84	3,00[0,31,29,44]
Specia 96	5/125	12/131	0,41[0,14,1,21]
Pupa 83	0/42	1/29	0,22[0,01,5,68]
Vecchio 81	0/25	2/25	0,18[0,01,4,04]
Vermuelen 83	2/47	5/24	0,17[0,03,0,95]
OMS 83	116/868	117/811	0,91[0,69,1,21]
Wilhelmson 75	28/158	35/157	0,75[0,43,1,31]
Yu 03	3/103	4/53	0,37[0,08,1,71]
Subtotal (95%CI)	381/4295	361/4137	0,80[0,68,0,93]
Testul de eterogenitate chi-pătrat = 31,53 df = 32 *P* = 0,49			
Test pentru efectul general z - 2,83 *P* = 0,005			
02 Mortalitatea cardiacă			
Anderson 81	4/48	3/42	1,24[0,26,5,89]
Belardinelli 01	0/59	0/59	Nu este estimabil
Bethell 90	13/113	12/116	1,13[0,49,2,59]
Carson 82	12/151	21/152	0,54[0,25,1,14]
Kallio 79	35/188	55/187	0,55[0,34,0,89]
Kentela 72	5/152	7/146	0,68[0,21,2,18]
Manganda 00	0/21	0/21	Nu este estimabil
Miller 84	0/127	4/144	0,12[0,01,2,30]
NEDHP 81	14/323	20/326	0,70[0,35,1,41]
Ornish 90	2/53	1/40	1,53[0,13,17,48]
SCRIP 94	1/145	0/155	3,23[0,13,79,89]
Schuler 92	5/56	2/57	2,70[0,50,14,52]
Sivarajan 82	3/86	1/84	3,00[0,31,29,44]
Sivarajan 82ii	3/88	1/84	2,93[0,30,28,74]
Specia 96	5/125	13/131	0,38[0,13,1,09]
Vermuelen 83	2/47	5/51	0,41[0,08,2,22]
OMS 1983	84/768	89/711	0,86[0,62,1,18]
Wilhelmson 75	23/158	33/157	0,64[0,36,1,15]
Subtotal (95%CI)	211/2706	267/2665	0,74[0,61,0,90]
Testul de eterogenitate chi-pătrat = 14,39 df = 15 *P* = 0,5			
Testul pentru efectul -3,05 *P* = 0.002			

FIGURA 32-1 Rezumatul efectelor antrenamentului fizic asupra mortalității totale și cardiace la pacienții cu boală coronariană. *(Cu permisiunea lui Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Reabilitare bazată pe exerciții pentru pacienții cu boală coronariană: Revizuire sistematică și meta-analiza studiilor controlate randomizate. Am J Med 2004;116:682-692.)*

(de nouă ori) între state de la 6,6% în Idaho la 53,5% în Nebraska. Subutilizare în acest studiu și altele [11] a fost asociat cu vârsta mai înaintată, sexul feminin, originea etnică non-albă, comorbiditățile semnificative și distanța lungă față de programul CR.

MECANISME CARDIOPROTECTORE DE EXERCIȚIU

Efectele cardioprotectoare ale exercițiilor fizice la pacienții care urmează sindroame coronariene acute (SCA), precum și la cei cu boală coronariană stabilă (CHD) sunt multifactoriale și par a fi legate de îmbunătățirea funcției endoteliale, inflamație, reglarea autonomă a funcției cardiovasculare și controlul factorilor de risc, precum și potențiale efecte antitrombotice și efecte legate de precondiția ischemică (1 Box).

Endoteliul

S-a demonstrat că atât exercițiile acute, cât și cele cronice îmbunătățesc funcția endotelială prin creșterea vasodilatației arteriale mediate de flux indusă de stresul de forfecare. [12, 13] Creșterea tensiunii de forfecare pe peretele arterial în timpul exercițiului duce la creșterea producției și eliberării de oxid nitric (NO) din celulele endoteliale. [14] Recent, s-a demonstrat că o singură perioadă de exercițiu viguros îmbunătățește funcția endotelială la șobolan, cu exerciții fizice regulate timp de 6 săptămâni îmbunătățind în continuare funcția endotelială. [12] Hambrecht și colegii săi, într-un studiu randomizat, controlat, care a implicat 19 pacienți cu CHD stabilă, au demonstrat că un program intensiv de antrenament cu exerciții aerobice în spital, cu o durată de 4 săptămâni, a fost capabil să îmbunătățească funcția endotelială coronariană și fluxul sanguin coronarian. [15] Un studiu de urmărire care evaluează - efectul unui program de antrenament la domiciliu de 5 luni la aceiași participanți a arătat că antrenamentul la domiciliu (deși la o intensitate și o frecvență mai scăzute) a fost suficient pentru a susține parțial îmbunătățirile funcției endoteliale obținute după programul inițial de 4 săptămâni în spital, sugerând că efectele exercițiului asupra funcției dependente de doză sunt. [16] Într-un studiu randomizat, controlat, cu o durată de 12 săptămâni, pe 18 pacienți cu CHD stabilă, Edwards și colegii de muncă au arătat că CR cu antrenamentul aerobic a fost capabil să îmbunătățească funcția endotelială periferică, măsurată prin ultrasonografia brahială. [17] În mod similar, într-un studiu caz-control pe 58 de pacienți cu CHD stabilă, a rezultat un program de antrenament cu exerciții fizice supravegheate de 10 săptămâni care implică în principal activități ale membrelor inferioare (bandă de alergare, bicicletă staționară).

Mecanismele cardioprotectoare ale exercițiului

BOX 32-1

1. Îmbunătățirea funcției endoteliale și pasivizarea plăcilor rotice de ateroscle
2. Reducerea inflamației sistemice
3. Efecte benefice asupra reglării autonome a funcției cardiovasculare
4. Îmbunătățirea controlului factorilor de risc
   - Creșterea concentrației de HDL-colesterol
   - Reducerea concentrației de trigliceride
   - Reducerea tensiunii arteriale
   - Reducerea greutății corporale
   - Reducerea rezistenței la insulină și îmbunătățirea metabolismului glucozei
5. Efecte potențiale antitrombotice și antiplachetare
6. Mecanisme intrinseci
   - Precondiționare ischemică cu afectare miocardică redusă în timpul ischemiei prelungite
   - Prevenirea aritmiilor ventriculare induse de reperfuzie

într-o îmbunătățire a funcției endoteliale ale membrelor inferioare, în timp ce funcția endotelială a rămas neschimbată în grupul de control fără antrenament. [18] Walsh și colegii au arătat, de asemenea, într-un - studiu randomizat, controlat, încrucișat la 10 pacienți cu CHD stabilă, că un program de antrenament aerobic și de rezistență combinat de 8 săptămâni a reușit să îmbunătățească funcția endotelială a vasului conductei, indicând că efectele exercițiului asupra endoteliului nu sunt limitate la un singur pat vascular, ci sunt sistemice. [19] Două studii au evaluat în mod specific efectul antrenamentului fizic asupra funcției endoteliale după sindroamele coronariene acute. În primul rând, Hosokawa și colegii săi la 41 de pacienți cu infarct miocardic recent, au arătat că subiecții care efectuează exerciții fizice regulate au îmbunătățit funcția endotelială coronariană după 6 luni în comparație cu cei care nu fac exerciții fizice. [20] În cele din urmă, Vona și colegii săi, într-un studiu randomizat, controlat, pe 52 de pacienți cu un prim infarct miocardic recent, necomplicat, au demonstrat că un program de exerciții aerobice de intensitate moderată de 3 luni a îmbunătățit funcția endotelială a arterei chiale a sutienului, în timp ce deantrenarea a dus la o deteriorare a funcției vasculare. [21]



Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica efectele benefice ale exercițiului cronic asupra funcției endoteliale, și anume prin restabilirea echilibrului între producția și degradarea NO. În primul rând, Hambrecht și colegii au arătat la pacienții cu CHD multivasale supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, că un program de antrenament de 4 săptămâni în spital pentru exerciții aerobice a dus la o fosforilare dependentă de Akt indusă de stresul de forfecare a sintazei endoteliale de oxid nitric (eNOS) și a expresiei eNOS în celulele mamare de control intern stâng, relativ la nivelul celulelor mamare interne stângi. [22] De asemenea, antrenamentul fizic pare să reducă degradarea NO prin reducerea stresului oxidativ prin scăderea expresiei receptorului de subtip I angiotensină-II (ATII), reducerea producției derivate de nicotinamidă-adenin dinucleotide fosfat (NADPH) oxidază de specii reactive de oxigen (ROS) și prevenirea vasoconstricției arterelor conducte induse de ATII. [23] În cele din urmă, exercițiile aerobice ar putea îmbunătăți funcția endotelială prin stimularea formării și eliberării celulelor progenitoare endoteliale din măduva osoasă, ducând la repararea endoteliului vascular deteriorat. Adams și colegii săi au arătat la pacienții cu CHD cu ischemie indusă de efort că o singură perioadă de exercițiu a fost suficientă pentru a crește nivelurile EPC din sânge, în timp ce nivelurile EPC au rămas neschimbate la pacienții cu CHD fără ischemie și la voluntarii sănătoși. [24] În munca aceluiași grup, s-a demonstrat că un program de antrenament cu exerciții de 4 săptămâni la pacienții cu boală vasculară periferică simptomatică crește semnificativ nivelurile EPC din sânge, în timp ce nivelurile EPC au rămas neschimbate la pacienții revascularizați, precum și la subiecții CHD care s-au antrenat sub pragul ischemic. [25] Aceste date sugerează că ischemia joacă un rol important în promovarea formării și eliberării EPC, poate prin niveluri crescute de factor de creștere endotelial vascular. În cele din urmă, la 20 de pacienți cu CHD și/sau factori de risc cardiovascular (CV), s-a demonstrat că un program de alergare de 12 săptămâni crește semnificativ nivelurile circulante de EPC, ceea ce s-a corelat cu îmbunătățirea funcției endoteliale. [26] Niciun studiu nu a evaluat efectul antrenamentului fizic asupra nivelurilor EPC la pacienții care urmează un sindrom coronarian acut.

Progresia/Regresia aterosclerozei

Trei studii au evaluat efectul antrenamentului fizic în combinație cu intervenții în stilul de viață asupra bolii coronariene angiografice. Primul a fost studiul realizat de Schuler și colegii, în care 113 pacienți cu angină stabilă au fost repartizați aleatoriu fie într-un grup de îngrijire obișnuită, fie într-un grup de intervenție constând în antrenament zilnic (aproximativ 4 ore pe săptămână) în combinație cu o dietă cu conținut scăzut de grăsimi. [27] După 12 luni de tratament, progresia aterosclerozei a fost semnificativ redusă în grupul de intervenție comparativ cu

grup de control. În Proiectul de intervenție cu risc coronarian Stanford, 259 de bărbați și 41 de femei cu ateroscleroză coronariană documentată angiografic au fost repartizați aleatoriu fie într-un grup de control obișnuit, fie într-un program de reducere a riscului multifactorial, care a inclus o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, antrenament, renunțarea la fumat, pierderea în greutate și medicamente pentru scăderea lipidelor. [20] După 4 ani, progresia aterosclerozei a fost redusă cu 47% *(P* < 0,02), iar spitalizarea pentru evenimente cardiace a fost redusă cu 39% (*P* = 0,05) în grupul de reducere a riscului multifactorial. În cele din urmă, în Lifestyle Heart Trial, 48 de pacienți cu boală coronariană moderată
32 până la severă au fost alocați aleatoriu fie unui grup de îngrijire obișnuită, fie unui grup de intervenție intensivă a stilului de viață (dietă vegetariană cu conținut scăzut de grăsimi, exerciții aerobice regulate, renunțarea la fumat, gestionarea stresului și terapie psihosocială de grup) și urmați timp de 5 ani. [21] La sfârșitul urmăririi, stenoza procentuală medie a diametrului a fost redusă cu 8% în grupul de intervenție, în timp ce acest parametru a crescut cu 28% în grupul de îngrijire obișnuită (*P* = 0,001 între grupuri). Important este că riscul unui eveniment cardiac a fost de 2,5 ori mai mare în grupul de control față de grupul de intervenție. Aceste studii evidențiază reducerea dramatică a evenimentelor cardiace cu un program de reducere a riscului multifactorial, inclusiv exerciții aerobice regulate, în ciuda modificărilor modeste ale sarcinii aterosclerozei angiografice. Mai recent, Hambrecht și colegii au randomizat 101 bărbați cu angină pectorală de clasa I până la III și evidențierea unei artere coronare cu stenoză cu diametru mai mare sau egal cu 75%, fie la antrenament aerobic timp de 1 an, fie la intervenție coronariană percutanată (ICP). [28] Subiecții din grupul de antrenament fizic au avut o supraviețuire fără evenimente mai mare față de cei din grupul PCI (88% vs. 70%, *P* = 0,023) și o capacitate funcțională mai bună la sfârșitul unui an. Ca și în cazul studiilor timpurii cu statine, care au arătat o reducere semnificativă a evenimentelor clinice, în ciuda modificărilor modeste ale poverii plăcii, beneficiile clinice izbitoare ale antrenamentului sunt acum atribuite îmbunătățirii funcției endoteliale și pasivării plăcilor aterosclerotice. [29-32] Niciun studiu nu a evaluat impactul exercițiilor fizice regulate asupra progresiei sau regresiei aterosclerozei după SCA.

Inflamaţie

Inflamația joacă un rol major în patogenia aterosclerozei și a CHD. [33] Un marker foarte sensibil al inflamației și unul dintre cei mai studiați biomarkeri la pacienții cu CHD este proteina C reactivă de fază acută (CRP). [34] Nivelurile crescute ale CRP sunt asociate cu un risc semnificativ mai mare de morbiditate și mortalitate la bărbații și femeile altfel sănătoși. [35, 36] O meta-analiză recentă a studiilor care evaluează relația dintre exerciții fizice și CRP la bărbați și femei sănătoși a arătat că exercițiile fizice regulate produc un efect antiinflamator asociat cu niveluri mai scăzute de CRP. [37] S-a demonstrat că un program de antrenament cu exerciții aerobice de 12 săptămâni reduce semnificativ nivelurile mai multor markeri inflamatori, inclusiv CRP, la pacienții cu CHD stabilă. [35] În mod similar, un program de antrenament aerobic de 12 săptămâni, desfășurat la 32 de pacienți cu CHD și/sau factori de risc CV, a demonstrat o reducere a chemokinelor, interleukina-8 și proteina-1 chemoatractantă a monocitelor, precum și o reducere a metaloproteinazei matriceale-9. [38] La 39 de pacienți randomizați fie într-un grup de control, fie într-un antrenament de exerciții constând în antrenament aerobic de înaltă frecvență de 1 lună (90 de minute pe zi) urmat de antrenament de frecvență moderată la domiciliu (30 de minute pe zi), antrenamentul de înaltă frecvență a fost asociat cu o reducere semnificativă a mai multor molecule de adeziune celulară proinflamatoare , cu un răspuns tocit la 5 luni după antrenamentul de frecvență moderată. [39] Aceste date sugerează un efect doză-răspuns al exercițiului cronic asupra inflamației. În cele din urmă, la 101 pacienți de sex masculin cu CHD simptomatică, randomizați pentru antrenament sau PCI și urmați timp de 2 ani, antrenamentul a fost asociat cu o reducere semnificativă atât a CRP, cât și a nivelurilor inter leukin-6, în timp ce nu s-au observat modificări ale parametrilor inflamatori în grupul PCI. [24] Niciun studiu nu a evaluat în mod specific impactul antrenamentului fizic asupra markerilor inflamatorii la pacienții după SCA.

Sistemul nervos autonom

Măsurile de reglare autonomă a funcției CV și a activității vagale cardiace, inclusiv variabilitatea frecvenței cardiace (HRV) și -sensibilitatea baro-reflex (BRS), s-au dovedit a fi indicatori de prognostic puternici, independenți la pacienții post-IM. [40] Atât scăderea HRV, cât și BRS, care indică un dezechilibru simpatovagal, sunt asociate cu un risc crescut de aritmii ventriculare și moarte subită cardiacă în urma infarctului miocar. [41] Până în prezent, nouă studii au fost efectuate pe pacienți post-IM pentru a studia efectele antrenamentului cu exerciții cronice (programe de 3-6 luni) asupra controlului autonom cardiac, dintre care majoritatea au arătat o scădere a frecvenței cardiace în repaus și o îmbunătățire a echilibrului simpatovagal. [42-51] În timp ce mecanismul de creștere a tonusului vagal cardiac indus de efort rămâne de elucidat, datele sugerează că NO produs atât periferic, cât și central (în celulele neuronale) poate exercita un efect de facilitare asupra activității mediate de aferente baroreflex în nucleul tractus solitarius și poate crește activitatea nervului vagal central și periferic. [42]

Controlul factorilor de risc

Controlul lipidelor

O revizuire recentă a impactului exercițiilor asupra nivelului lipidelor din sânge în populația noncoronară indică un efect predominant al antrenamentului asupra lipoproteinelor cu densitate mare (HDL)-colesterol și trigliceridelor cu efecte puține și variabile asupra colesterolului total și al lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL). [52] Studiile transversale și prospective indică faptul că un volum de antrenament de 15 până la 20 mile (24-32 km) pe săptămână de mers rapid sau de jogging, corespunzător unei cheltuieli energetice de 1200-2200 kcal/săptămână, poate crește nivelul de HDL-colesterol cu 2 până la 8 mg/dL, reducând în același timp nivelul trigliceridelor cu 8 până la 20 mg/dL. O valoare de prag de 900 kcal pare a fi necesară pentru a crește HDL-colesterolul cu un efect ulterior doză-răspuns. [52, 53] Într-o meta-analiză a studiilor randomizate la pacienții cu boală CV, antrenamentul aerobic a fost asociat cu o creștere cu 9% (3,7 ± 1,3 mg/dL) a HDL-colesterolului și o reducere cu 11% (19,3 ± 5,4 mg/dL) a trigliceridelor, fără modificare semnificativă a colesterolului total sau LDL. [54]

Tensiunea arterială

Într-o meta-analiză a 54 de studii randomizate efectuate la indivizi cu și fără hipertensiune arterială, antrenamentul aerobic timp de 2 săptămâni sau mai mult s-a arătat că scade tensiunea arterială sistolica cu 3 până la 4 mm Hg și tensiunea arterială diastolică cu 2 până la 3 mm Hg, cu un efect mai mare de scădere a tensiunii arteriale observat la pacienții hipertensivi. [55] Deși mai puțin bine studiat, s-a demonstrat că antrenamentul de rezistență scade tensiunea arterială diastolică cu 3 până la 4 mm Hg. [56] În mod similar, s-a demonstrat că un program regulat de mers pe jos de > 4 săptămâni sau mai mult scădea semnificativ tensiunea arterială diastolică cu 2 până la 3 mm Hg, fără efecte semnificative asupra tensiunii arteriale sistolice, conform unei revizuiri sistematice recente. [57] În cele din urmă, într-o revizuire a studiilor privind programele de RC bazate pe exerciții fizice la pacienții cu CHD, inclusiv MI anterior, antrenamentul (durata medie a programului de 3 luni) a fost asociat cu o reducere semnificativă de 3,2 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice (*P* = 0,005), fără o reducere semnificativă a tensiunii arteriale diastolice. [2]

Pierderea în greutate

Mai multe recenzii sistematice au evaluat impactul antrenamentului cu exerciții aerobice asupra pierderii în greutate la supraponderali și

subiectii obezi. [58-60] Toate au prezentat o pierdere semnificativă în greutate, variind de la 2 la 11 kg, cu programe care au durat de la 12 săptămâni la 1 an. Antrenamentul fizic a fost, de asemenea, mai eficient pentru reducerea în greutate dacă este combinat cu o intervenție alimentară. Două studii privind efectele RC bazate pe exerciții fizice cu o durată de 3 luni asupra pierderii în greutate au constatat fie nicio pierdere în greutate, fie o scădere modestă în greutate (2%) numai la subiecții obezi. [61, 62] S-a demonstrat recent că un program de antrenament pe termen lung (> 6 luni) are ca rezultat o scădere în greutate modestă, dar semnificativă, la subiecții CHD cu sindrom metabolic. [63]

Sindroame de rezistență la insulină

O mare parte din literatură a demonstrat efectele benefice ale exercițiilor fizice asupra sindroamelor de rezistență la insulină, inclusiv sindromul metabolic și diabetul zaharat de tip 2. Subiectul depășește domeniul de aplicare al acestei cărți și cititorul este invitat să consulte unul dintre numeroasele articole excelente de recenzie pe acest subiect. Într-un studiu randomizat pe 29 de pacienți cu CHD, un program de antrenament cu exerciții fizice supravegheate de 12 săptămâni în absența pierderii în greutate nu a fost asociat cu o îmbunătățire a sensibilității la insulină. [64] După cum sa menționat mai devreme, un program de antrenament pe termen lung la pacienții cu CHD cu sindrom metabolic s- a dovedit că reduce parametrii legați de obezitate, inclusiv greutatea corporală, indicele de masă corporală și rezistența la insulină (Fig. 32-2). [63]

Efectele antitrombotice ale exercițiilor fizice

Efectele antrenamentului fizic asupra hemostazei și coagulării rămân neclare. În mod paradoxal, s-a demonstrat că exercițiile fizice acute și viguroase cauzează activarea coagulării sângelui, accelerarea - fibrinolizei sanguine și efecte asupra funcției trombocitelor, în timp ce exercițiile de intensitate moderată au ca rezultat doar activarea - fibrinolizei. [65, 66] Cu toate acestea, rămâne neclar dacă aceste constatări au relevanță clinică . Informațiile referitoare la efectele antrenamentului cu exerciții cronice sunt incomplete și contradictorii, cel mai probabil din cauza diferențelor dintre populațiile studiate, durata și intensitatea antrenamentului și metodele analitice utilizate. [65, 66] În mod similar, s-a demonstrat că exercițiile acute pot crește activarea trombocitelor, în timp ce efectele antrenamentului cronic asupra funcției trombocitelor rămân neclare. [65] Sunt necesare studii viitoare pentru a evalua efectele antrenamentului aerob și de rezistență asupra hemostazei și funcției trombocitelor la pacienții cu CHD.

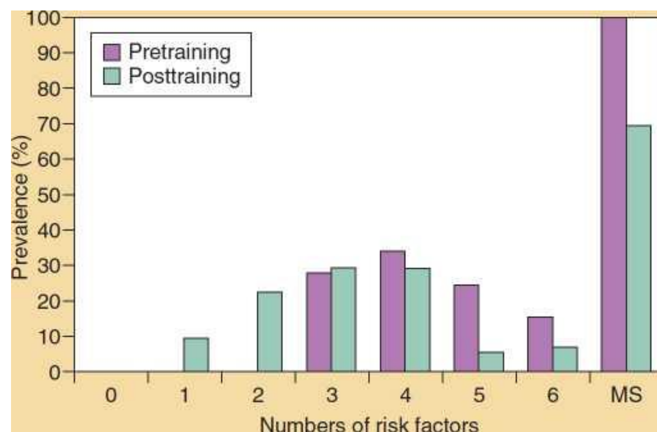


FIGURA 32-2 Distribuția de frecvență a factorilor de risc pentru sindromul metabolic (criteriile ATP III) în rândul pacienților cu CHD înainte și după un program de reabilitare cardiacă pe termen lung (6 luni). $P < .0001$. SM, sindrom metabolic. *(Adaptat cu permisiunea de la Gayda M, Brun C, Juneau M, et al. Programele de antrenament pe termen lung de reabilitare cardiacă și exerciții fizice îmbunătățesc parametrii metabolici la pacienții cu sindrom metabolic cu și fără boală coronariană. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:142-151.)*

Efectele cardioprotectoare ale exercițiului: mecanisme intrinseci

Precondiționarea ischemică se referă la fenomenul prin care expunerea la episoade scurte de ischemie înainte de o perioadă ischemică prelungită, urmată de reperfuzie, duce la leziuni miocardice întârziate și o dimensiune mai mică a infarctului. [67, 68] Acest fenomen a fost descris pentru prima dată pe modelul șobolanului în 1978 și de atunci a fost confirmat într-o serie de studii pe animale, deși mecanismele de bază exacte rămân neclare. [69, 70] Mai multe linii de dovezi sugerează că același fenomen are loc la oameni. De exemplu, angina preinfarct este asociată cu o dimensiune mai mică a infarctului, o incidență mai scăzută a insuficienței cardiace congestive și o mortalitate scăzută. [71, 72] În timpul PCI, s-a demonstrat că umflările succesive ale balonului au ca rezultat scăderea supradenivelării segmentului ST. [73] În cele din urmă, fenomenul de angină de încălzire prin care pacienții pot prezenta angină la inițierea efortului, care nu reușește să revină la reluarea efortului, este, de asemenea, considerat a fi o stație manifestă de precondiționare ischemică, [74] care teoretic ar putea oferi protecție pe perioade mai lungi de ischemie precum în timpul infarctului miocardic.



Rezumat

Beneficiile de mortalitate ale CR bazată pe exerciții fizice după SCA par să fie legate de multiple mecanisme cardioprotectoare, inclusiv efectele asupra funcției endoteliale, tonusului autonom, inflamației și controlului îmbunătățit al factorilor de risc. Căile finale comune de reducere a riscului funcționează probabil prin îmbunătățirea funcției endoteliale, conducând la pasivarea plăcii și, prin urmare, reducând riscul de evenimente ischemice recurente, precum și efectele asupra controlului autonom al funcției cardiovasculare care conduc la un risc redus de moarte subită cardiacă. Vor fi necesare lucrări viitoare pentru a ne îmbunătăți înțelegerea, în special a potențialului antitrombotic al antrenamentului fizic, care în acest moment rămâne neclar.

PRESCRIPȚIE DE EXERCIȚI

Principalele componente ale prescripției de exerciții includ modul de exercițiu, intensitatea, frecvența și durata (Tabelul 32-1). Pentru a dezvolta un program de antrenament individualizat, trebuie efectuată o stratificare completă a riscului . Deoarece stratificarea riscului post-SCA este discutată în altă parte în acest manual, aici vor fi prezentate doar componentele principale ale stratificării riscului înainte de antrenament. Acest subiect este discutat în detaliu în ghidurile publicate. [75, 76]

TABELUL 32—1 Prescriere de exerciții pentru subiecții cu boală coronariană

Antrenament aerobic

Intensitate:‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡

- Frecvența cardiacă: 65%-85% din FC maximă§§§§§§§§§§§§ sau 40%-60% din rezerva FC (rezervă FC = (FC maximă — FC în repaus) + FC în repaus).
- Măsurătorile schimbului de gaze: 40%-60% din $VO2_{maxim}$.
- Efort perceput: scara Borg 12-14.

Frecventa: 3-5 sedinte/saptamana.
Durata: 20-45 minute/sesiune.

Antrenamentul de rezistență

Intensitate: 30%-40% din 1-RM pentru exercițiile pentru partea superioară a corpului. 40%-60% din 1-RM pentru exerciții pentru partea inferioară a corpului.
Repetări: 10-15 per set.
Număr de seturi: 8-10 seturi de exerciții diferite.
Frecventa: 2-3 sedinte/saptamana.

‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡Așa cum este măsurat în timpul unui test de efort limitat de simptome.
§§§§§§§§§§§§Consultați textul dacă ischemia indusă de efort este prezentă în timpul testului de efort.
HR, ritm cardiac; 1-RM, greutate maximă care poate fi ridicată pentru a finaliza o repetiție.

Un test de efort limitat de simptome [77] trebuie efectuate pentru a evalua toleranța la efort, efortul perceput (scala Borg), răspunsurile tensiunii arteriale și ale ritmului cardiac, precum și prezența sau absența anginei, ischemiei și aritmiilor induse de efort. Este de preferat un protocol individualizat de rampă (bandă de alergare sau ciclu ergo), deoarece oferă o estimare mai bună a capacității de efort [78] și poate fi mai bine adaptat la pacienții mai în vârstă sau la cei cu capacitate slabă de efort. Trebuie efectuată o ecocardiogramă pentru a evalua funcția ventriculului stâng , anomaliile valvulare, prezența trombului etc.

Sunt recomandate atât exercițiile aerobe (de rezistență) cât și cele
32 de rezistență. [76] Pentru exercițiile aerobice, activitățile care folosesc grupuri mari de mușchi, cum ar fi mersul pe jos, joggingul, alergarea, înotul și mersul cu bicicleta sunt adecvate.

Intensitate

În general, antrenamentul ar trebui să fie efectuat la o intensitate moderată a consumului. Se pot folosi mai multe metode pentru a determina ritmul cardiac țintă în timpul exercițiului. Cel mai simplu este să utilizați 65% până la 85% din ritmul cardiac maxim atins la testul de efort limitat de simptome efectuat cu pacientul luând medicamentele obișnuite, inclusiv agenți beta-blocante. O a doua metodă este să folosiți 40% până la 60% din rezerva de frecvență cardiacă (ritm cardiac maxim - frecvență cardiacă în repaus) și adăugați această cifră la ritmul cardiac în repaus. Pentru un pacient cu o frecvență cardiacă maximă de 160 și o frecvență cardiacă în repaus de 60, aceasta ar însemna o frecvență cardiacă țintă de 100 până la 120 bătăi/min (160 - 60 x 40% - 60% + 60).

O a treia metodă și mai complexă, deoarece necesită măsurarea schimbului de gaze în timpul unui test de efort cardiopulmonar, este utilizarea unui procent (de obicei 40%-60%) din absorbția maximă de oxigen măsurată ($VO2_{)}$).

În cele din urmă, intensitatea exercițiului poate fi, de asemenea, prescrisă pe baza ratei de efort perceput măsurată cu scala Borg. Această scală este utilizată în timpul testului de efort înainte de antrenament pentru a specifica rata de efort percepută în timpul antrenamentului și s-a dovedit a fi superioară metodei frecvenței cardiace pentru a determina o intensitate precisă a exercițiului. [79] Această metodă permite, de asemenea, pacientului să se antreneze la intensitatea dorită în multe condiții în care măsurarea frecvenței cardiace este nepractică (înot, schi, navigație etc.). Pacientul care folosește rata de efort percepută pentru a evalua intensitatea exercițiului învață, de asemenea, să fie conștient de simptomele și semnele de avertizare (dureri în piept, palpitații, dispnee etc.) în loc să se bazeze doar pe ritmul cardiac țintă. Scala originală cu 15 niveluri variază de la 6 (foarte ușoară) la 20 (maxim), iar nivelurile țintă recomandate în timpul antrenamentului sunt de la 12 la 14. Nivelul 14 pe scara Borg al efortului perceput corespunde în general pragului ventilator, adică cel mai ridicat nivel al consumului de oxigen în timpul unui exercițiu în absența unei creșteri semnificative a sângelui. [79] Deoarece nu se recomandă ca pacienții coronarieni să se antreneze peste acest prag, evaluarea efortului perceput pe nota de pe scara Borg ar trebui să fie limitată la 14 în timpul sesiunilor de antrenament. [76]

Pacienții cu ischemie indusă de efort, adică care prezintă o depresiune orizontală sau în jos a segmentului ST mai mare sau egală cu 1 mm, reprezintă o provocare specială pentru prescrierea intensității efortului. Recomandările actuale afirmă că, în prezența ischemiei induse de efort, ritmul cardiac maxim în timpul antrenamentului ar trebui să fie cu cel puțin 10 bătăi pe minut sub ritmul cardiac asociat cu o depresie mai mare sau egală cu 1 mm a segmentului ST. [80] Din păcate pentru pacienții cu un prag ischemic relativ scăzut, această recomandare nu permite un stimul suficient de antrenament. [81, 82] Antrenarea pacienților coronarieni peste pragul ischemic atunci când acest prag este relativ scăzut este o problemă controversată și necesită supraveghere medicală. Din 1991, la Centrul de Prevenire Cardiovasculară a Institutului Inimii din Montreal, am prescris antrenament la pacienții coronarieni la un interval țintă de frecvență cardiacă de 65% până la 85% din ritmul cardiac maxim atins, indiferent de prezența sau absența ischemiei induse de efort. În 2002, am raportat revizuirea diagramei a 605 pacienți cu boală coronariană documentată, care s-au antrenat de la 3 luni la 10 ani, reprezentând un total de 295.000 de ore-pacient de formare. [81] În această analiză retrospectivă, antrenamentul fizic peste pragul ischemic nu a fost asociat cu o incidență mai mare a - evenimentelor coronariene documentate în comparație cu antrenamentul fizic în absența ischemiei induse de efort. Rata evenimentelor a fost de 1/55.000 de ore-pacient de antrenament față de 1/50.000 de ore-pacient, respectiv. Pentru a evalua posibilitatea de afectare a miocardului după o sesiune de antrenament peste pragul ischemic, am măsurat nivelurile de troponina T la 20 de pacienți cu boală coronariană stabilă după 2 sesiuni de antrenament: una peste - pragul ischemic și cealaltă sub acest prag. Nu am găsit nicio dovadă de leziuni miocardice după nicio sesiune de antrenament. [83]

Frecvența recomandată de antrenament este între 3 și 5 ședințe pe săptămână și durata este de obicei de la 20 la 45 de minute de exercițiu continuu sau discontinuu. Sesiunile de exerciții trebuie să fie precedate de o perioadă de încălzire de la 5 la minute și de o perioadă echivalentă de răcire.

Antrenamentul de rezistență

Antrenamentul de rezistență, deoarece beneficiile sale pentru sănătate și siguranța sunt bine documentate, face acum parte din CR bazat pe exerciții [76, 84] pentru pacienții coronarieni stabili și pentru pacienții după un SCA. [85] Antrenamentul de rezistență sporește forța musculară, rezistența și masa musculară. De asemenea, are un efect benefic asupra majorității factorilor de risc CV. Prescripția antrenamentului de rezistență se bazează pe greutatea maximă care poate fi utilizată pentru a finaliza o repetiție (1-RM). Rețeta obișnuită este de a efectua 30% până la 40% din 1-RM pentru exercițiile pentru partea superioară a corpului și 40% până la 60% din 1-RM pentru exercițiile pentru partea inferioară a corpului. Fiecare set de exerciții include 10 până la 15 repetări și, de obicei, sunt efectuate 8 până la 10 seturi de exerciții diferite. Sesiunile de antrenament de rezistență se repetă de 2 până la 3 ori pe săptămână. [86]

Riscul de evenimente cardiace majore legate de efort

Riscul de evenimente cardiace în timpul CR bazat pe efort a făcut obiectul a numeroase studii. Intervalul raportat al evenimentelor cardiace majore este cuprins între 1/50.000 și 1/120.000 de ore de exercițiu pacient în cadrul programelor supravegheate medical. [80] Într-o publicație recentă, Pavy și colegii [87] au raportat datele unui registru prospectiv de 65 de programe CR din Franța, reprezentând 25.420 de pacienți. Pe parcursul unui an, rata evenimentelor cardiace majore a fost de 1/49.565 ore-pacient de antrenament și rata stopului cardiac a fost de 1/1,3 milioane de ore-pacient de exercițiu. Nu s-au produs decese în perioada de 1 an. Franklin și colegii de muncă [88] au raportat o experiență în un singur centru de 16 ani de CR bazat pe exerciții. Au avut loc două stopuri cardiace și trei infarcte miocardice nefatale. În consecință, rata stopului cardiac a fost de 1/146.127 per pacient-ore de exercițiu și pentru infarctul miocardic acut, rata a fost de 1/97.418 pacient-ore de exercițiu. Autorii au concluzionat că riscul de evenimente cardiovasculare majore în timpul CR este foarte scăzut și că criteriile actuale de stratificare a riscului pot identifica pacienții cu risc de evenimente cardiovasculare legate de efort.

Stratificarea riscurilor și nivelul de supraveghere

Stratificarea riscului după un SCA este discutată în Capitolul 18. Stratificarea riscului pentru antrenamentul fizic la indivizii sănătoși și la pacienții cardiaci este, de asemenea, recomandată. [12] Clasa A - reprezintă indivizi aparent sănătoși. Pacienții cu SCA recent pot fi clasificați ca risc scăzut (clasa B) sau risc moderat până la ridicat (clasa C). Pe scurt, pacienții din clasa B au următoarele caracteristici:

- New York Heart Association (NYHA) sau Canadian Car - diovascular Society (CCS) clasa 1 până la 2
- Capacitate de exercițiu > 6 echivalenți metabolici (METS)

- Fără insuficiență cardiacă clinică
- Fără angină sau ischemie < 6 METS
- Fracție de ejecție > 30%

Pacienții din clasa C prezintă următoarele caracteristici:

- NYHA sau CCS clasa 3 până la 4
- Capacitate de exercitiu < 6 METS
- Angină sau ischemie < 6 METS
- tahicardie ventriculară (TV) nesusținută
- Fracția de ejecție < 30%

Pacienții cu risc scăzut (clasa B) se pot antrena în siguranță într-un program structurat, dar nu necesită supraveghere medicală directă. De asemenea, ei se pot antrena acasă, cu evaluare și instrucțiuni prealabile, dacă sunt capabili să-și monitorizeze intensitatea exercițiului prin metoda ratei efortului perceput sau ritmul cardiac.

Pacienții cu risc moderat până la înalt (clasa C) trebuie îndrumați către un program supravegheat medical, cu tot personalul și echipamentul necesar. Personalul trebuie să fie instruit să ofere suport vital cardiac avansat și defibrilare.

Poluarea aerului și riscul de evenimente coronariene în timpul exercițiilor fizice

Un număr foarte mare de studii epidemiologice și experimentale au demonstrat legătura dintre poluarea atmosferică și evenimentele CV. [89] Miller și colegii au studiat efectul expunerii la particule (mai puțin de 2,5 pm în diametru aerodinamic) la 65.893 de femei în postmenopauză, inițial libere de boală CV anterioară, în 36 de orașe din SUA, pe o perioadă medie de urmărire de 6 ani. Ei au raportat că fiecare creștere de 10 pg pe metru cub de particule a fost asociată cu o creștere cu 24% a riscului de un eveniment CV și o creștere cu 76% a riscului de deces legat de CV. [90] Expunerea pe termen scurt la particulele din atmosferă contribuie, de asemenea, în mod semnificativ la creșterea mortalității și morbidității, în special la persoanele cu risc ridicat. [91-93] Peters și colegii săi au arătat că expunerea tranzitorie la trafic poate declanșa un IM acut la persoanele cu risc ridicat. [94] Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții care fac exerciții fizice în orașe cu o calitate proastă a aerului. Într-un studiu recent al pacienților cu infarct miocardic anterior expuși la fumul de motorină în timpul exercițiilor fizice, Mills și colegii [95] a demonstrat că evacuarea motorinei crește ischemia miocardică și inhibă capacitatea fibrinolitică endogenă. Aceste descoperiri sugerează că riscul declanșării unui eveniment coronarian acut poate fi crescut atunci când se face exerciții în zone poluate, iar unii autori recomandă evitarea antrenamentelor în apropierea traficului atunci când este posibil pentru a „optimiza raportul risc-beneficiu" al exercițiului. [96] Mecanismele potențiale pentru a explica efectul calității proaste a aerului asupra declanșării SCA includ o reducere a aportului miocardic de oxigen secundar vasoconstricției sau o scădere a capacității de transport a oxigenului cauzată de creșterea monoxidului de carbon. Formarea tranzitorie de tromb poate fi, de asemenea, implicată, deoarece mediile poluate cu particule mici sunt proinflamatorii și protrombotice. [97]

CONCLUZIE

Antrenamentul fizic după SCA este o intervenție nonfarmacologică foarte eficientă pentru a reduce mortalitatea și morbiditatea și, de asemenea, pentru a îmbunătăți calitatea vieții. Beneficiile sale clinice par să fie legate de multiple mecanisme cardioprotectoare, inclusiv efectele asupra funcției endoteliale, tonusului autonom, inflamației și controlului îmbunătățit al factorilor de risc. Din păcate, această intervenție terapeutică este încă foarte subutilizată.

REFERINȚE

1. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA: Meta-analiză: Programe de prevenire secundară pentru pacienții cu boală coronariană. Ann Intern Med 2005;143: 659-672.
2. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, și colab: Reabilitare bazată pe exerciții pentru pacienții cu boală coronariană: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med 2004;116:682-692.
3. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS și colab: Reabilitare bazată pe exerciții pentru boala coronariană. Cochrane Database Syst Rev (1): CD001800, 2001.
4. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA: Reabilitare cardiacă după infarct miocar. Experiență combinată a studiilor clinice randomizate. JAMA 1988; 260:945-950.
5. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al: O prezentare generală a studiilor randomizate de reabilitare cu exerciții fizice după infarctul miocardic. Circulation 1989;80:234-244.
6. Papadakis S, Oldridge NB, Coyle D, et al: Evaluarea economică a reabilitării cardiace : o revizuire sistematică. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12:513-520.
7. Ades PA, Pashkow FJ, Nestor JR: Cost-eficacitatea reabilitării cardiace după infarctul miocardic. J Cardiopulm Rehabil 1997;17:222-231.
8. Fidan D, Unal B, Critchley J, Capewell S: Analiza economică a tratamentelor care reduc mortalitatea bolilor coronariene în Anglia și Țara Galilor, 2000-2010. QJM 2007; 100:277-289.
9. Biroul de coordonare canadian pentru evaluarea sănătății și tehnologiei: o revizuire clinică și economică a reabilitării cardiace bazate pe exerciții pentru boala coronariană. Ottawa, Canada, Brown A, Noorani H, Taylor R, et al, 2003.
10. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL și colab.: Utilizarea reabilitării cardiace de către beneficiarii Medicare după infarct miocardic sau intervenție chirurgicală de bypass coronarian. Tiraj 2007; 116:1653-1662.
11. Ades PA: Reabilitarea cardiacă și prevenirea secundară a bolii coronariene. N Engl J Med 2001;345:892-902.
12. Haram PM, Adams V, Kemi OJ, și colab: Timp-curs de adaptare endotelială în urma exercițiilor acute și regulate. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:585-591.
13. Walther C, Gielen S, Hambrecht R: Efectul antrenamentului fizic asupra funcției endoteliale în bolile cardiovasculare la oameni. Exercic Sport Sci Rev 2004;32:129- 134.
14. Shen W, Zhang X, Zhao G și colab: Producția de oxid nitric și expresia genei NO sintetazei contribuie la reglarea vasculară în timpul exercițiului. Med Sci Sports Exercice 1995;27:1125-1134.
15. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Efectul exercițiului asupra funcției endoteliale coronariene la pacienții cu boală coronariană. N Engl J Med 2000;342:454-460.
16. Gielen S, Erbs S, Linke A și colab.: Programe de exerciții fizice la domiciliu versus spitale la pacienții cu boală coronariană: Efecte asupra vasomoției coronariene. Am Heart J 2003;145:E3.
17. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL și colab.: Efectul antrenamentului fizic asupra funcției endoteliale la bărbații cu boală coronariană. Am J Cardiol 2004;93:617-620.
18. Gokce N, Vita JA, Bader DS și colab.: Efectul exercițiului asupra funcției endoteliale a extremităților superioare și inferioare la pacienții cu boală coronariană. Am J Cardiol 2002;90: 124-127.
19. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, și colab.: Antrenamentul fizic îmbunătățește funcția vasului de conducte la pacienții cu boală coronariană. J Appl Physiol 2003;95: 20-25.
20. Hosokawa S, Hiasa Y, Takahashi T, Itoh S: Efectul exercițiului regulat asupra funcției endoteliale coronariene la pacienții cu infarct miocardic recent. Circ J 2003;67: 221-224.
21. Vona M, Rossi A, Capodaglio P și colab.: Impactul antrenamentului fizic și al antrenamentului asupra vasodilatației dependente de endoteliu la pacienții cu infarctul miocardic acut recent . Am Heart J 2004;147:1039-1046.
22. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, și colab: Activitatea fizică regulată îmbunătățește funcția endotelială la pacienții cu boală coronariană prin creșterea fosforilării sintetazei endoteliale de oxid nitric. Circulation 2003;107:3152-3158.
23. Linke A, Erbs S, Hambrecht R: Exercițiul și circulația coronariană - modificări și adaptări în boala coronariană. Prog Cardiovasc Dis 2006;48:270-284.
24. Adams V, Lenk K, Linke A și colab: Creșterea celulelor progenitoare endoteliale circulante la pacienții cu boală coronariană după ischemie indusă de efort. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:684-690.
25. Sandri M, Adams V, Gielen S, et al: Efectele exercițiului și ischemiei asupra mobilizării și activării funcționale a celulelor progenitoare derivate din sânge la pacienții cu sindroame ischemice: Rezultatele a 3 studii randomizate. Tiraj 2005;111:3391-3399.
26. Steiner S, Niessner A, Ziegler S, et al: Antrenamentul de anduranță crește numărul de celule progenitoare endoteliale la pacienții cu risc cardiovascular și boală coronariană. Atherosclerosis 2005;181:305-310.
27. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al: Exerciții fizice regulate și dietă cu conținut scăzut de grăsimi. Efecte asupra progresiei bolii coronariene. Circulation 1992;86:1-11.
28. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, și colab.: Angioplastia coronariană percutanată în comparație cu antrenamentul fizic la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu randomizat. Tiraj 2004;109:1371-1378.
29. Franklin BA, Kahn JK: Întârzierea progresiei sau regresiei aterosclerozei coronariene cu modificare intensivă a factorilor de risc. Efectele dietei, drogurilor și exercițiilor fizice. Sports Med 1996;22:306-320.
30. Gould KL: Noi concepte și paradigme în medicina cardiovasculară: managementul neinvaziv al bolii coronariene. Am J Med 1998;104:2S-17S.
31. LaFontaine T: Rolul managementului lipidelor prin dietă și exerciții fizice în progresia, stabilizarea și regresia aterosclerozei arterei coronare. J Cardiopulm Rehabil 1995;15:262-268.
32. Schell WD, Myers JN: Regresia aterosclerozei: o revizuire. Prog Cardiovasc Dis 1997;39:483-496.
33. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflamație și ateroscleroză. Tiraj 2002;105:1135-1143.
34. Gabay C, Kushner I: Proteine în fază acută și alte răspunsuri sistemice la inflamație . N Engl J Med 1999;340:448-454.
35. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I: Exercițiul de antrenament modulează activitatea citokinelor la pacienții cu boală coronariană. Int J Cardiol 2005;100:93-99.
36. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: proteina C-reactivă, sindromul metabolic și riscul de evenimente cardiovasculare incidente: o urmărire de 8 ani a 14.719 femei americane sănătoase inițial. Circulation 2003;107:391-397.



37. Kasapis C, Thompson PD: Efectele activității fizice asupra proteinei C-reactive serice și a markerilor inflamatori: o revizuire sistematică. J Am Coll Cardiol 2005;45:1563-1569.
38. Niessner A, Richter B, Penka M, Steiner S și colab.: Antrenamentul de rezistență reduce markerii inflamatori circulanți la persoanele cu risc de evenimente coronariene: Impactul asupra stabilizării plăcii ? Atherosclerosis 2006;186:160-165.
39. Peschel T, Sixt S, Beitz F, et al: Frecvența și durata ridicate, dar nu moderate ale antrenamentului cu exerciții fizice induc reglarea în jos a expresiei moleculelor de adeziune inflamatorii și aterogenice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:476-482.
40. Schwartz PJ: Sistemul nervos autonom și moartea subită. Eur Heart J 1998;19 (Suppl F):F72-F80.
41. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI și colab.: Sensibilitatea baroreflexă și variabilitatea ritmului cardiac în predicția mortalității cardiace totale după infarctul miocardic. Investigatorii ATRAMI (Tonus și reflexe autonome după infarct miocardic). Lancet 1998;351:478-484.
42. Buch AN, Coote JH, Townend JN: Mortalitatea, controlul vagal cardiac și antrenamentul fizic — care este legătura? Exp Physiol 2002;87:423-435.
43. Duru F, Candinas R, Dziekan G și colab.: Efectul antrenamentului cu exerciții asupra variabilității ritmului cardiac la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă nou-apariție după infarct miocardic. Am Heart J 2000;140:157-161.
44. Malfatto G, Facchini M, Bragato R și colab: Efectele pe termen scurt și lung ale antrenamentului cu exerciții asupra modulării autonome tonice a variabilității ritmului cardiac după infarctul miocardic. Eur Heart J 1996;17:532-538.
45. Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R și colab.: Adaptarea pe termen lung a variabilității ritmului cardiac de 24 de ore după infarctul miocardic. Grupul de studiu EAMI. Antrenamentul de exerciții în infarctul miocardic anterior. Chest 1992;101(5 Suppl):304S-308S.
46. Mimura J, Yuasa F, Yuyama R și colab: Efectul antrenamentului rezidențial asupra controlului baroreflex al ritmului cardiac și al activității nervoase simpatice la pacienții cu infarct miocardic acut. Piept 2005;127:1108-1115.
47. Oya M, Itoh H, Kato K și colab: Efectele antrenamentului cu exerciții asupra recuperării sistemului nervos autonom și a capacității de exercițiu după infarctul miocardic acut. Jpn Circ J 1999;63:843-848.
48. Pardo Y, Merz CN, Velasquez I, și colab: Exercise conditioning and heart rate variability: Evidence of a threshold effect. Clin Cardiol 2000;23:615-620.
49. Stahle A, Nordlander R, Bergfeldt L: Antrenamentul aerobic de grup îmbunătățește capacitatea de efort și variabilitatea ritmului cardiac la pacienții vârstnici cu un eveniment coronarian recent. Un studiu controlat randomizat. Eur Heart J 1999;20:1638-1646.
50. Tygesen H, Wettervik C, Wennerblom B: Antrenamentul intensiv de exerciții la domiciliu în reabilitarea cardiacă crește capacitatea de efort și variabilitatea ritmului cardiac. Int J Cardiol 2001;79:175-182.
51. Leonetti G: Efectele pe termen scurt și lung ale antrenamentului fizic asupra modulării tonice autonome a variabilității ritmului cardiac după infarctul miocardic. Eur Heart J 1996; 17:532-538.
52. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG și colab.: Adaptări ale lipidelor și lipoproteinelor din sânge la exerciții: o analiză cantitativă. Sports Med 2001;31:1033-1162.
53. Kodama S, Tanaka S, Saito K și colab: Efectul antrenamentului aerobic asupra nivelurilor serice ale colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate: o meta-analiză. Arch Intern Med 2007;167: 999-1008.
54. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B: Exerciții aerobice și lipide și lipoproteine la pacienții cu boli cardiovasculare: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. J Cardiopulm Rehabil 2006;26:131-139; test 140-141, discuție 142-144.
55. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J: Efectul exercițiului aerobic asupra tensiunii arteriale: O meta-analiza a studiilor randomizate, controlate. Ann Intern Med 2002;136:493-503.
56. Fagard RH, Cornelissen VA: Efectul exercițiului asupra controlului tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:12-17.
57. Murphy MH, Nevill AM, Murtagh EM, Holder RL: Efectul mersului asupra fitnessului, grăsimii și tensiunii arteriale în repaus: o meta-analiză a studiilor randomizate, controlate. Prev Med 2007;44:377-385.
58. Curioni CC, Lourenco PM: Pierdere în greutate pe termen lung după dietă și exerciții fizice: o revizuire sistematică. Int J Obes (Londra) 2005;29:1168-1174.
59. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ: O meta-analiză a ultimilor 25 de ani de cercetare privind pierderea în greutate folosind dieta, exercițiile fizice sau dieta plus intervenția fizică. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:941-947.
60. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C: Exerciții pentru supraponderalitate sau obezitate. Cochrane Database Syst Rev (8):CD003817, 2006.
61. Lavie CJ, Milani RV: Efectele reabilitării cardiace, antrenamentului și reducerii greutății asupra capacității de efort, factorilor de risc coronarieni, caracteristicilor comportamentale și calității vieții la pacienții coronarieni obezi. Am J Cardiol 1997;79:397-401.
62. Brochu M, Poehlman ET, Savage P, și colab: Efecte modeste ale antrenamentului fizic numai asupra factorilor de risc coronarieni și compoziției corporale la pacienții coronarieni. J Cardiopulm Rehabil 2000;20:180-188.
63. Gayda M, Brun C, Juneau M, și colab.: Programele de reabilitare cardiacă pe termen lung și de antrenament fizic îmbunătățesc parametrii metabolici la pacienții cu sindrom metabolic cu și fără boală coronariană. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:142-151.
64. Suskin NG, Heigenhauser G, Afzal R și colab.: Efectele antrenamentului fizic asupra rezistenței la insulină la pacienții cu boală coronariană. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:803-808.
65. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M: Hemostaza sângelui în exerciții și antrenament . Med Sci Sports Exercice 2000;32:918-925.
66. Koller A: Creșteri induse de efort în troponine cardiace și markeri protrombotici. Med Sci Sports Exercice 2003;35:444-448.
67. Domenech RJ: Precondiționare: un nou concept despre beneficiile exercițiilor fizice. Circula tion 2006;113:e1-e3.
68. Yellon DM, Downey JM: Precondiționarea miocardului: de la fiziologia celulară la cardiologia clinică. Physiol Rev 2003;83:1113-1151.
69. McElroy CL, Gissen SA, Fishbein MC: Reducerea indusă de efort în dimensiunea infarctului miocardic după ocluzia arterei coronare la șobolan. Circulation 1978;57:958-962.
70. Starnes JW, Taylor RP: Cardioprotecție indusă de exerciții: mecanisme endogene. Med Sci Sports Exercice 2007;39:1537-1543.
71. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al: Analiza temporală prospectivă a debutului anginei preinfarctului versus rezultat: Un studiu auxiliar în TIMI-9B. Circulation 1998;97:1042-1045.
72. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K și colab.: angina pectorală anterioară modifică rezultatul în spital în TIMI 4. O corelație clinică cu precondiționarea? Circulation 1995;91:37-45.
73. Cribier A, Korsatz L, Koning R și colab.: Răspuns ischemic miocardic îmbunătățit și circulație colaterală îmbunătățită cu ocluzie coronariană repetitivă îndelungată în timpul angioplastiei : un studiu prospectiv. J Am Coll Cardiol 1992;20:578-586.
74. Edwards RJ, Redwood SR, Lambiase PD și colab: Efecte antiaritmice și anti-ischemice ale anginei pectorale la pacienții cu și fără colaterale coronariene. Heart 2002;88: 604-610.
75. Thompson PD, Buchner D, Pina IL și colab.: Exercițiu și activitate fizică în prevenirea și tratamentul bolii cardiovasculare aterosclerotice: o declarație a Consiliului pentru cardiologie clinică (Subcomitetul pentru exercițiu, reabilitare și prevenire) și Consiliul pentru nutriție, activitate fizică și metabolism (Subcomitet pentru activitate fizică). Tiraj 2003;107:3109-3116.
76. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al: Standarde de exerciții pentru testare și formare : O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Asociația Americană a Inimii. Tiraj 2001;104:1694-1740.
77. Juneau M, Colles P, Theroux P, și colab.: Testare de efort limitată la simptome versus la nivel scăzut înainte de externarea din spital după infarct miocardic. J Am Coll Cardiol 1992;20: 927-933.
78. Myers J, Buchanan N, Walsh D, și colab: Comparația rampei versus protocoalele de exerciții standard. J Am Coll Cardiol 1991;17:1334-1342.
79. Tabet JY, Meurin P, Teboul F și colab: Determinarea nivelului de antrenament la efort la pacienții cu boală coronariană pe beta-blocante. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15: 67-72.
80. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ și colab.: Exerciții și evenimente cardiovasculare acute care pun riscurile în perspectivă: o declarație științifică a Consiliului American Heart Association pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism și Consiliul pentru Cardiologie Clinică. Tiraj 2007;115:2358-2368.
81. Juneau M: Antrenamentul de exerciții peste pragul ischemic la pacienții coronarieni stabili. În Jobin J, Maltais F, Poirier P, et al, (eds): Advancing the Frontiers of Cardiopulmonary Rehabilitation. Champaign, IL, Human Kinetics, 2002, pp. 225-227.
82. Dressendorfer RH, Franklin BA, Smith JL și colab.: Decondiționare cardiacă rapidă la joggeri restricționați la mers: ritmul cardiac de antrenament și pragul ischemic. Chest 1997;112: 1107-1111.
83. Juneau M, Roy N, Nigam A: Exercițiul peste pragul ischemic și markerii serici ai leziunii miocardice. Can J Cardiol 2009;25:e338-e341.
84. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare cardiacă și prevenire a Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Cardiologie Clinică; Consiliile pentru Asistența Cardiovasculară, Epidemiologie și Prevenire și Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism; și Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Tiraj 2007;115: 2675-2682.
85. Adams J, Cline MJ, Hubbard M, et al: O nouă paradigmă pentru ghidurile de exerciții de rezistență la evenimente post-cardiace. Am J Cardiol 2006;97:281-286.
86. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al: Exercițiu de rezistență la persoanele cu și fără boală cardiovasculară: actualizare 2007: o declarație științifică de la Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică și Consiliul pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism. Tiraj 2007;116:572-584.
87. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, et al: Siguranța antrenamentului la exerciții pentru pacienții cardiaci: Rezultatele registrului francez al complicațiilor în timpul reabilitării cardiace. Arch Intern Med 2006;166:2329-2334.
88. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC: Siguranța terapiei cu exerciții de reabilitare cardiacă în ambulatoriu supravegheată medical: o urmărire de 16 ani. Piept 1998; 114:902-906.
89. Brook RD, Franklin B, Cascio W, și colab: Poluarea aerului și bolile cardiovasculare: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Grupul de experți pentru știința populației și prevenirea Asociației Americane a Inimii. Tiraj 2004;109:2655-2671.
90. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al: Expunerea pe termen lung la poluarea aerului și incidența evenimentelor cardiovasculare la femei. N Engl J Med 2007;356:447-458.
91. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA: Creșterea poluării aerului cu particule și declanșarea infarctului miocardic. Tiraj 2001;103:2810-2815.
92. Pope CA 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, et al: Poluarea aerului cu particule ca predictor al mortalității într-un studiu prospectiv al adulților din SUA. Am J Respir Crit Care Med 1995;151 (3 Pt 1):669-674.
93. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S: Asocierea dintre mortalitate și indicatorii poluării aerului cauzate de trafic în Țările de Jos: un studiu de cohortă. Lancet 2002;360: 1203-1209.
94. Peters A, von Klot S, Heier M, et al: Expunerea la trafic și debutul infarctului miocardic. N Engl J Med 2004;351:1721-1730.
95. Mills NL, Tornqvist H, Gonzalez MC și colab.: Efectele ischemice și trombotice ale inhalării diluate de gaze diesel la bărbați cu boală coronariană. N Engl J Med 2007;357: 1075-1082.
96. Mittleman MA: Poluarea aerului, exercițiile fizice și riscul cardiovascular. N Engl J Med 2007;357: 1147-1149.
97. Pietra PH: declanșează infarctul miocardic. N Engl J Med 2004;351:1716-1718.

SECTION V 

O perspectivă bazată pe structură a CCU modernă și Ghid de tratament

CAPITOLUL 33

Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: European Society of Cardiology Guidelines

Jean-Pierre Bassand and Christian W. Hamm

Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) a publicat noi linii directoare pentru gestionarea - sindroamelor coronariene acute fără denivelări ST (NSTE-ACS) în iunie 2007. [1] Aceasta este a treia ediție de ghiduri care va fi publicată pe această temă; prima a fost publicată în 2000, iar a doua în 2003. Au trecut patru ani înainte ca această ultimă versiune să fie publicată , deoarece au existat puține dezvoltări noi care ne-au îndemnat să revizuim complet ghidurile NSTE-ACS. Prin urmare, liniile directoare din 2007 nu sunt o actualizare, ci mai degrabă un document complet nou, conceput pentru a aborda o nouă abordare a subiectului. Grupul operativ a fost compus din 11 membri (10 europeni și 1 american). Experții au fost selectați în funcție de expertiza lor în domeniul bolilor cardiovasculare și în special al sindroamelor coronariene acute (SCA). Un membru al grupului de lucru a fost selectat pentru expertiza sa deosebită în metodologie, statistică și metode de meta-analiză.

Conceptul de bază al panoului ESC a fost de a oferi un document practic și orientat către pacient, pe care clinicienii îl pot folosi zilnic.

Membrii grupului de lucru au decis să adere la câteva noi principii de bază în redactarea ghidurilor de practică. Această abordare poate explica de ce orientările europene

 diferă în unele aspecte de liniile directoare americane ale Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie (AHA/ACC) pe același subiect publicate două luni mai târziu. [2] În special, grupul de lucru european a decis să acorde prioritate studiilor clinice care au folosit tratamente contemporane, cum ar fi mediul farmacologic, inclusiv inhibitorii aspirinei, clopidogrel și glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, precum și strategiile de revascularizare. Mai puțină pondere a fost acordată studiilor sau meta-analizelor, inclusiv studii mai vechi în domeniul NSTE-ACS, unde strategia invazivă nu a fost încurajată sau în care o abordare farmacologică și intervențională contemporană (de exemplu, stenturi) nu a fost disponibilă .

În al doilea rând, grupul a luat în considerare calitatea metodologică a studiilor clinice utilizate pentru recomandări, acordând 33 prioritate studiilor cu dimensiunea eșantionului adecvată și ignorând studiile cu obiective mai puțin robuste, și anume obiectivele compozite care încorporează variabile slabe, cum ar fi nevoia de revascularizare sau alți markeri surogat. Mai mult, studiile dublu-orb au avut, de asemenea, prioritate față de studiile deschise.

În cele din urmă, grupul de lucru ESC și-a propus în special să abordeze unele probleme practice importante care nu au fost niciodată abordate până acum în ghiduri, cum ar fi sângerarea și transfuzia și problemele puse de populații speciale (bătrâni, femei, pacienți cu boală cronică de rinichi sau diabet). În zonele în care dovezile lipsesc, s-a încercat să se ofere recomandări practice, cum ar fi evaluarea rezistenței la terapia antiplachetă, asocierea antagoniștilor vitaminei K cu terapia duală antiplachetă etc.

Problemele legate de costuri nu sunt de obicei abordate în ghiduri. Prin urmare, este o abordare nouă de a introduce acest lucru în ceea ce privește numărul necesar de tratat (NNT) pentru a preveni decesul sau infarctul miocardic pentru fiecare tratament sau procedură. Acest lucru poate oferi clinicienilor o idee clară a raportului beneficiu-risc. Invers, numărul necesar pentru a dăuna (NNH) oferă o măsură a prețului de plătit, cum ar fi în ceea ce privește complicațiile hemoragice.

Prezentul document este un rezumat al ghidurilor oficiale ale ESC și, din motive de concizie, oferă mai puține detalii despre efectele tratamentului ale diferitelor medicamente și proceduri propuse pentru tratamentul NSTE-ACS.

BOALA CARDIOVASCULARĂ

Bolile cardiovasculare sunt în prezent principalele cauze de deces în țările industrializate și se așteaptă să devină așa în țările emergente până în 2020. Dintre acestea, boala coronariană (CAD) este cea mai răspândită manifestare și este asociată cu mortalitate și morbiditate ridicate. Manifestările clinice ale bolii cardiace ischemice includ - ischemia silențioasă, angina pectorală stabilă, angina instabilă (UA), infarctul miocaral (IM), insuficiența cardiacă și moartea subită. Pacienții cu dureri toracice reprezintă o proporție foarte mare din toate spitalizările medicale acute din Europa. Distingerea celor cu SCA în proporția foarte mare cu suspiciune de durere cardiacă reprezintă o provocare de diagnostic, în special la cei fără simptome clare sau caracteristici electrocardiografice . În ciuda tratamentului actual, ratele de deces, IM și readmisia pacienților cu SCA rămân ridicate.

Este bine stabilit că SCA în diferitele lor prezentări clinice împărtășesc un substrat fiziopatologic comun . Observațiile patologice, angioscopice și biologice au demonstrat că ruptura sau eroziunea plăcii aterosclerotice, cu grade diferite de tromboză suprapusă și embolizare distală, care rezultă în subperfuzie miocardică , reprezintă mecanismele fiziopatologice de bază în majoritatea SCA.

Deoarece aceasta este o stare de boală aterotrombotică care pune viața în pericol, au fost dezvoltate criterii pentru stratificarea riscului pentru a permite clinicianului să ia decizii în timp util cu privire la managementul farmacologic, precum și cu privire la strategiile de revascularizare coronariană, adaptate la fiecare pacient. Simptomul principal care inițiază cascada diagnostică și terapeutică este durerea toracică, dar clasificarea pacienților se bazează pe electrocardiogramă (ECG). Pot fi întâlnite două categorii de pacienți: pacienți cu durere toracică acută și supradenivelare persistentă a segmentului ST și pacienți cu durere toracică acută, dar fără supradenivelare persistentă a segmentului ST.

Pacienți cu durere toracică acută tipică și persistentă (> 20 de minute) Denivelarea segmentului ST

Aceasta este denumită SCA cu supradenivelare (STE-ACS) și reflectă în general o ocluzie coronariană totală acută. Majoritatea acestor pacienți vor dezvolta în cele din urmă un IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Obiectivul terapeutic este de a realiza reperfuzia rapidă, completă și susținută prin angioplastie primară sau terapie fibrinolitică.

Pacienți cu durere toracică acută, dar fără Denivelare persistentă a segmentului ST

Pacienții fără supradenivelare persistentă a segmentului ST au în schimb deprimare persistentă sau tranzitorie a segmentului ST sau inversare a undei T, unde T plate, pseudo-normalizare a undelor T sau nicio modificare ECG la prezentare. Strategia inițială la acești pacienți este de a atenua ischemia și simptomele, de a monitoriza pacientul cu ECG în serie și de a repeta măsurătorile markerilor de necroză miocardică. La prezentare, diagnosticul de lucru al NSTE-ACS, bazat pe măsurarea troponilor , va fi calificat în continuare în MI (NSTEMI) sau UA fără supradenivelare a segmentului ST. La un anumit număr de pacienți, boala coronariană va fi ulterior exclusă ca cauză a simptomelor. Managementul terapeutic este ghidat de diagnosticul final.

Epidemiologie și istorie naturală

Diagnosticul NSTE-ACS este mai dificil de stabilit decât STEMI și, prin urmare, prevalența acestuia este mai greu de estimat. În plus, în ultimii ani, a fost introdusă o nouă definiție a IM pentru a lua în considerare utilizarea unor biomarkeri mai sensibili și mai specifici ai morții celulare. [3, 4] Din sondaje s-a arătat că incidența anuală a internărilor în spital pentru NSTE-ACS este în intervalul de 3 la mie de furnici locuitori. Această rată variază foarte mult în Europa, cu o incidență considerabil mai mare în Europa Centrală și de Est în comparație cu Europa de Vest. De-a lungul timpului, rata NSTE-ACS a crescut treptat, în timp ce rata STEMI a scăzut. În prezent, NSTE-ACS reprezintă o proporție mai mare de spitalizări decât STEMI.

În mod similar, studiile au stabilit că și prognosticul SCA-NSTE variază considerabil. Rata mortalității este mai mică în primele 30 de zile decât în cazul STEMI, dar la 1 an, rata mortalității este practic aceeași în ambele condiții.

Implicațiile pentru terapie sunt următoarele:

- NSTE-ACS este mai frecvent decât STEMI.
- Spre deosebire de STEMI, unde majoritatea evenimentelor apar înainte sau la scurt timp după prezentare, în NSTE-ACS aceste evenimente continuă pe parcursul zilelor și săptămânilor.
- Ratele de mortalitate ale STEMI și NSTE-ACS după 6 luni sunt comparabile.

Acest lucru sugerează că strategiile de tratament pentru NSTE-ACS trebuie să abordeze cerințele fazei acute, precum și tratamentul pe termen mai lung.

Fiziopatologia

Ateroscleroza este o boală cronică, imuno-inflamatoare, multifocală, fibroproliferativă a arterelor de dimensiuni medii și mari, determinată în principal de acumularea de lipide. [5] Leziunile coronariene simptomatice conțin un amestec variabil de ateroscleroză cronică și tromboză acută. Deoarece natura exactă a amestecului este necunoscută la fiecare pacient, termenul de *aterotromboză* este frecvent utilizat. În general, ateroscleroza predomină în leziunile responsabile de

angina pectorală stabilă cronică, în timp ce tromboza constituie componenta critică a leziunilor responsabile de SCA.[6,7]

SCA reprezintă o manifestare care pune viața în pericol a sclerozei aterosclerozei, precipitată de obicei de tromboză acută, indusă de o ruptură sau erodare a plăcii aterosclerotice, cu sau fără vasoconstricție concomitentă, determinând o reducere bruscă și critică a fluxului sanguin. În procesul complex de distrugere a plăcii, inflamația a fost dezvăluită ca un element patofiziologic cheie. În cazuri rare, SCA poate avea o etiologie non-aterosclerotică, cum ar fi arterită, traumatisme, disecție, tromboembolism, anomalii congenitale, abuz de cocaină și complicații ale cateterismului cardiac.

Placa Vulnerabilă

Ateroscleroza nu este un proces continuu, liniar, ci mai degrabă o boală cu faze alternative de stabilitate și instabilitate. Ruptura plăcii sau eroziunea plăcii sunt cele două mecanisme principale care stau la baza sindroamelor coronariene acute. Plăcile predispuse la instabilitate și ruptură au un miez lipidic mare, o densitate scăzută a celulelor musculare netede, o concentrație mare de celule inflamatorii și un capac fibros subțire care acoperă miezul lipidic în comparație cu plăcile stabile.

Tromboza coronariană

Tromboza coronariană în SCA se dezvoltă de obicei la locul unei plăci vulnerabile rupte sau erodate. Trombul este bogat în fibrină și complet ocluziv în STEMI, în timp ce este bogat în trombocite și ocluziv parțial sau intermitent în NSTE-ACS. Un tromb bogat în trombocite la locul rupturii plăcii se poate fragmenta în particule mici, care embolizează în aval și pot oclude arteriolele și capilarele. Aceste embolii plachetare pot provoca zone mici de necroză la nivelul miocardului.

Pacientul Vulnerabil

mai multe locuri de ruptură a plăcii cu sau fără tromboză intracoronară, împreună cu niveluri crescute ale diferiților markeri sistemici ai inflamației și trombozei, precum și activarea sistemului de coagulare. S-a raportat că hipercolesterolemia, fumatul de tutun și nivelurile crescute de fibrinogen contribuie la instabilitatea la acești pacienți, ducând la complicații trombotice.

Disfuncția vasodilatatoare endotelială

Modificările minore ale tonusului coronarian pot afecta în mare măsură - alimentarea cu sânge a miocarului și, astfel, pot provoca un flux insuficient în repaus sau în timpul efortului. Vasospasmul apare cel mai frecvent la locul plăcilor de ateroscleroză în care substanțele vasoconstrictoare locale, cum ar fi serotonina, tromboxanul A2 și trombina sunt eliberate local de trombocite și trombi intracoronari. Prototipul obstrucției coronariene dinamice ca cauză a SCA este varianta de angină Prinzmetal, în care - spasmul vaso coronarian este principalul determinant al unei reduceri bruște a fluxului. Acest lucru apare de obicei la locurile de stenoze critice sau subcritice.

Mecanisme secundare

Un număr de mecanisme extracardiace pot determina o creștere critică a consumului miocardic de oxigen peste pragul de aprovizionare, cum ar fi febră, tahicardie, tireotoxicoză, stare hiperadrenergică, stres emoțional brusc și postîncărcare a ventriculului stâng (LV) crestat (hipertensiune arterială, stenoză aortică).

Leziuni miocardice

Miocardul poate fi normal sau poate exista diferite grade de necroză. S-a demonstrat că necroza miocardică focală este înconjurată de zone de inflamație. În practica clinică, această afectare minoră poate fi detectată numai prin creșteri ale troponinei T (cTnT) sau troponinei I (cTnl) cardiace și sunt clasificate ca

MI conform Documentului de Consens ESC/AHA/ACC. **371** Acest concept este de importanță clinică, deoarece are implicații practice majore în ceea ce privește prognosticul pe termen scurt și alegerea regimului terapeutic.

DIAGNOSTIC ȘI EVALUAREA RISCURILOR

Diagnosticul și stratificarea riscului sunt strâns legate în SCA. Pacienții cu NSTE-ACS prezintă un risc ridicat de infarct miocardic, recidivă sau deces. Riscul nu trebuie înțeles într-un mod binar, ci mai degrabă ca un continuum de la pacienți cu risc foarte mare la pacienți cu risc scăzut.

Prezentare clinică și istoric

Prezentarea clinică a NSTE-ACS cuprinde o mare varietate de simptome. În mod tradițional, s-au distins mai multe prezentări clinice :

- prelungită (> 20 minute) în repaus.
- Angina pectorală severă cu debut nou (de novo) (clasa III a clasificării Societății Canadei de Cardiovasculare (CCS).
- Destabilizarea recentă a anginei pectorale stabile anterior, cu cel puțin caracteristici ale anginei CCS clasa III (angina crescendo).
- Sau angina post-IM.

Durerea prelungită se observă la 80% dintre pacienți, în timp ce angina de novo sau accelerată se observă doar la 20%.

La pacienții cu simptome intermitente, un număr tot mai mare de episoade care preced evenimentul index poate avea, de asemenea, un impact asupra rezultatului. Prezența tahicardiei, hipotensiunii sau insuficienței cardiace la prezentare indică un prognostic slab și necesită un diagnostic și un tratament rapid. Este important să se identifice circumstanțele clinice care pot exacerba sau precipita NSTE-ACS, cum ar fi anemia, infecția, inflamația, febra și tulburările metabolice sau endocrine (în special tiroida).

Instrumente de diagnosticare

Examenul fizic. Examenul fizic este adesea normal. Semnele de insuficiență cardiacă sau instabilitate hemodinamică trebuie să determine medicul să accelereze diagnosticul și tratamentul pacienților. Un obiectiv important al examenului fizic este de a exclude cauzele noncardiace ale durerii toracice și tulburările cardiace neischemice.

Electrocardiogramă. ECG cu 12 derivații în repaus este instrumentul de diagnostic de primă linie în evaluarea pacienților cu suspiciune de NSTE-ACS. Acesta trebuie obținut în 10 minute de la primul contact medical la sosirea pacientului în camera de urgență și interpretat imediat de un medic calificat. Constatările variază de la ECG normal (observat în 5% din NSTE-ACS dovedit) până la inversarea undei T sau depresia ST . În funcție de numărul de derivații unde este observată și de magnitudinea acesteia, depresia ST are o puternică implicație prognostică.[8] Implicația prognostică a inversării undei T este mai puțin severă decât pentru depresia ST.

Monitorizare continuă a segmentului ST. Monitorizarea continuă on-line a segmentului ST cu 12 derivații asistată de computer este un instrument de diagnosticare valoros. Mai multe studii au arătat că 15% până la 30% dintre pacienții cu NSTE-ACS prezintă episoade tranzitorii de modificări ale segmentului ST, predominant depresie a segmentului ST . Monitorizarea ST adaugă informații prognostice independente ECG în repaus, troponine și alți parametri clinici.

Exerciții sau alte teste de stres. La pacienții care continuă să aibă dureri ischemice tipice de repaus, nu trebuie efectuat niciun test de stres. Cu toate acestea, un test de stres are o valoare predictivă și, prin urmare, este util înainte de externare la pacienții cu ECG nediagnostic, cu condiția să nu existe durere, să nu existe semne de insuficiență cardiacă și biomarkeri normali (testare repetă).

372 Markeri biochimici

Mai mulți biomarkeri au fost investigați în ultimii ani pentru a fi utilizați pentru diagnostic și stratificarea riscului. Acestea reflectă diferite aspecte fiziopatologice ale NSTE-ACS, cum ar fi leziuni minore ale celulelor miocardice, inflamație, activarea trombocitelor sau activarea neurohormonală. Pentru prognosticul pe termen lung , indicatorii VS și disfuncția renală sau diabetul joacă, de asemenea, un rol important.

Markeri ai leziunii miocardice. Troponina T (cTnT) sau cTnI sunt markerii preferați ai leziunii miocardice, deoarece sunt mai specifici și mai sensibili decât enzimele cardiace tradiționale, cum ar fi creatinkinaza (CK) sau izoenzima sa MB (CK-MB). Ele reflectă necroza celulară miocardică ireversibilă rezultată din embolizarea distală a trombilor 33 bogați în trombocite de la locul unei plăci rupte sau erodate. Tropo nins sunt cel mai bun biomarker pentru a prezice rezultatul pe termen scurt și lung în ceea ce privește

IM și deces. [9, 10] Ele sunt, de asemenea, utile pentru selectarea tratamentului adecvat la pacienții cu NSTE-ACS. O creștere inițială a troponinelor din sângele periferic are loc după 3 până la 4 ore. Nivelurile troponinei pot fi crescute în mod persistent timp de până la 2 săptămâni; aceasta este cauzată de proteoliza aparatului contractil. Creșterile minore sau moderate ale troponinelor par să prezinte cel mai mare risc precoce la pacienții cu SCA-NSTE.

Un singur test negativ pentru troponine la sosirea pacientului în spital nu este suficient pentru a exclude, deoarece la mulți pacienți creșterea troponinei poate fi detectată doar în orele următoare. Pentru a demonstra sau a exclude afectarea miocardică, sunt necesare prelevări de sânge și măsurători repetate la 6 până la 12 ore după internare și după orice episoade ulterioare de durere toracică severă. O a doua probă în absența oricăror alte constatări suspecte poate fi omisă numai dacă ultimul episod de durere toracică a pacientului a fost cu mai mult de 12 ore înainte de determinarea inițială a troponinelor. Creșterea troponinelor poate fi observată în multe alte circumstanțe clinice, dar nu reflectă cu adevărat infarctul miocardic în absența simptomelor clinice de ischemie și boala coronariană obstructivă. Diagnosticul diferențial poate fi dificil. Condițiile care sunt asociate cu eliberarea troponinei au fost rezumate în altă parte. [4] Pe scurt, troponinele pot fi crescute în următoarele condiții: (1) insuficiență cardiacă congestivă severă; (2) disectia aortica; (3) contuzie cardiacă (ablație, stimulare); (4) miocardită, endocardită sau pericardită; (5) criza hipertensivă; (6) tahiaritmii sau bradiaritmii; (7) embolie pulmonară; (8) sindromul balonării apicale; (9) disfuncție renală cronică sau acută; (10) boală neurologică acută, inclusiv accident vascular cerebral sau hemoragie subarahnoidiană; (11) toxicitate pentru medicamente (de exemplu, Adriamicină, 5-fluorouracil, Herceptin); (12) veninuri de șarpe; (13) arsuri dacă afectează mai mult de 30% din suprafața corpului; (14) rabdomioliză; și (15) pacienți în stare critică, în special cu insuficiență respiratorie sau sepsis.

Aceasta înseamnă că diagnosticul de NSTE-ACS nu trebuie pus niciodată doar pe baza biomarkerilor cardiaci a căror creștere ar trebui interpretată în contextul altor constatări clinice.

Markeri ai activității inflamatorii. Dintre numeroșii markeri inflamatori care au fost investigați în ultimul deceniu, proteina C reactivă măsurată prin teste de înaltă sensibilitate (hsCRP) este cea mai studiată și legată de rate mai mari de evenimente adverse. Există dovezi solide că chiar și în rândul pacienților cu NSTE-ACS troponin-negativ, nivelurile crescute de hsCRP sunt predictive pentru mortalitatea pe termen lung (> 6 luni). [11]

Markeri ai activării neuroumorale. Peptidele natriuretice, precum tipul creierului (peptida natriuretică de tip B [BNP]) sau fragmentul său de prohormon N-terminal (NT-proBNP) sunt markeri foarte sensibili și destul de specifici pentru detectarea disfuncției VS. Există date retrospective solide în NSTE-ACS care arată că pacienții cu niveluri crescute de BNP sau NT-proBNP au o rată de mortalitate crescută de 3 ori până la 5 ori în comparație cu cei cu niveluri mai scăzute. [12] Nivelul este strâns asociat cu riscul de deces chiar și atunci când este ajustat pentru vârstă, clasa Killip și fracția de ejecție VS (LVEF). Cu toate acestea, aceștia sunt markeri ai prognosticului pe termen lung, dar au valoare limitată pentru stratificarea inițială a riscului și, prin urmare, pentru selectarea strategiei terapeutice inițiale în NSTE-ACS.

Markeri ai funcției renale. Funcția renală afectată este un puternic predictor independent pentru mortalitatea pe termen lung la pacienții cu SCA. [13] Mortalitatea pe termen lung este influențată de gradul funcției renale, deoarece crește exponențial odată cu scăderea ratei de filtrare glomerulară/clearance-ului creatininei (GFR/CrCl). În comparație cu pacienții cu funcție renală normală, odds ratio (OR) pentru deces la 1 an a fost de 1,76 pentru disfuncția renală ușoară, 2,72 pentru disfuncția renală moderată și 6,18 pentru disfuncția renală severă.

Abordare multimarker

În prezent, se recomandă utilizarea troponinelor (cTnT sau cTnI) pentru stratificarea riscului acut la sosirea pacientului în spital. În același timp sau în zilele următoare, CrCl și BNP sau NT-proBNP permit estimarea oricărei disfuncții renale sau miocardice cu impactul lor inerent asupra tratamentului și a rezultatului pe termen lung. [14] În prezent, numai hsCRP este disponibil în mod obișnuit pentru detectarea activității inflamatorii subiacente responsabile de mortalitatea pe termen lung.

Ecocardiografie și imagistica miocardică neinvazivă

Ecocardiografia este un instrument important pentru cuantificarea funcției VS și pentru a exclude diagnostice diferențiale. Alte instrumente neinvazive pot fi utile în aceleași scopuri. Stenoza aortică, disecția aortică, embolia pulmonară sau alte afecțiuni pot imita SCA și pot fi excluse prin ecocardiografie. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este o alternativă valoroasă la ecocardiografie.

Imagistica anatomiei coronariene. Standardul de aur este încă angiografia coronariană invazivă convențională.

Pacienții cu boală a vaselor multiple, precum și cei cu stenoză principală stângă prezintă cel mai mare risc de evenimente cardiace grave. Evaluarea angiografică a caracteristicilor și locației leziunii vinovate, precum și a altor leziuni, este esențială dacă se ia în considerare revascularizarea. În stadiul actual de dezvoltare, tomografia computerizată cardiacă (CT) nu poate fi recomandată ca modalitate de imagistică coronariană în NSTE-ACS, din cauza acurateței diagnosticului suboptimal.

RMN-ul nu este stabilit ca instrument de imagistică pentru arterele coronare. Poate fi util doar în timpul spitalizării pentru cuantificarea leziunii miocardice sau excluderea miocarditei. CT sau RMN pot fi, totuși, indicate pentru evaluarea diagnosticelor diferențiale, cum ar fi embolia pulmonară sau disecția aortică.

Diagnostice diferențiale

Mai multe afecțiuni cardiace și noncardiace pot imita NSTE-ACS. Unele sunt afecțiuni cardiace, vasculare sau pulmonare, cum ar fi miocardita, pericardita, miopericardita, cardiomiopatia , balonarea apicală (sindromul Tako-Tsubo), embolia pulmonară, infarctul pulmonar, pneumonia, pneumotoraxul, disecția aortică, anevrismul de aortă și coarctația aortică. Alte afecțiuni pot imita, de asemenea, scena clinică a SCA, cu cauze gastrointestinale, inclusiv spasm esofagian, esofagită, ulcer peptic, pancreatită, colecistită sau cauze ortopedice/traumatice, cum ar fi discopatia cervicală, fractură de coastă, leziuni/inflamații musculare, costocondrită sau chiar cauze hematologice și celule hematologice.

Scoruri de risc

Mai multe scoruri de stratificare a riscului au fost dezvoltate și validate în populații mari de pacienți. În practica clinică sunt utile doar scorurile de risc simple.

Scorul de risc GRACE are [15] se bazează pe o populație mare neselectată dintr-un registru internațional al unui spectru complet de pacienți cu SCA. Factorii de risc au fost derivați cu putere predictivă independentă pentru decesele în spital și decesele după externare la 6 luni. Pe baza comparațiilor directe, scorul de risc GRACE este recomandat ca clasificare preferată de aplicat la internare și la externare în practica clinică zilnică de rutină.

Au fost elaborate alte scoruri de risc (de exemplu, scorurile de risc TIMI și PURSUIT).

Recomandări pentru Diagnostic și Stratificarea Riscului

- Diagnosticul și stratificarea riscului *pe termen scurt* al NSTE-ACS ar trebui să se bazeze pe o combinație de istoric clinic, simptome, ECG, biomarkeri și rezultatele scorului de risc (IB).
- Evaluarea riscului individual este un proces dinamic care urmează să fie actualizat pe măsură ce situația clinică evoluează.
  - o O electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații trebuie obținută în decurs de 10 minute după primul contact medical și citită imediat de un medic cu experiență. (IC) Cabluri suplimentare (V_{3R} și $V4R$, $V7$, $V9$) ar trebui înregistrate. ECG trebuie repetat în caz de reapariție a - simptomelor și la 6 ore, 24 de ore și înainte de externarea din spital (IC)
  - º Sângele trebuie extras prompt pentru măsurarea troponinei (cTnT sau cTnI). Rezultatul ar trebui să fie disponibil în 60 de minute. (IC) Testul trebuie repetat după 6 până la 12 ore dacă testul inițial este negativ (IA)
  - º Scorurile de risc stabilite (cum ar fi GRACE) ar trebui implementate pentru evaluarea inițială și ulterioară a riscurilor (IB)
  - º Se recomandă o ecocardiogramă pentru a exclude sau a exclude diagnosticul diferențial (IC)
  - º La pacienții fără recurență a durerii, rezultate ECG normale și teste negative la troponină, se recomandă un test de stres neinvaziv pentru ischemia inductibilă înainte de externare (IA)
- Următorii predictori ai decesului *pe termen lung* sau IM ar trebui luați în considerare în stratificarea riscului (IB):
  - o *Indicatori clinici:* vârsta, ritmul cardiac, tensiunea arterială, clasa Killip, diabet, MI/CAD anterior
  - o *Markeri ECG:* deprimarea segmentului ST
  - o *Markeri de laborator:* troponine, GFR/CrCl/Cistatina C, BNP/NT-proBNP, hsCRP
  - o *Constatări imagistice:* fracție de ejecție scăzută, leziune principală a tulpinii, boală a trei vase.
  - o *Rezultatul scorului de risc*

TRATAMENT

Opțiunile de tratament descrise în această secțiune se bazează pe dovezile din numeroase studii clinice sau meta-analize.

Sunt discutate patru categorii de tratament acut: agenți antiischemici, anticoagulanți, agenți antiplachetari și revascularizare coronară. În general, abordarea terapeutică se bazează pe dacă pacientul urmează să fie tratat numai medical sau, în plus, să fie referit la angiografie și revascularizare . Multe dintre opțiunile de tratament au fost evaluate cu mai mult de două decenii în urmă sau testate numai pe anumite subgrupuri de pacienți. Recomandările iau în considerare aceste circumstanțe.

Agenți anti-ischemici

Medicamentele antiischemice scad consumul miocardic de oxigen (scăderea frecvenței cardiace, scăderea tensiunii arteriale sau scăderea contractilității VS) și/sau induc vasodilatație.

Blocante beta

O meta-analiză a sugerat că tratamentul cu beta-blocante a fost asociat cu o reducere relativă de 13% a riscului de progresie la STEMI. Deși nu s-a demonstrat niciun efect semnificativ asupra mortalității în SCA-NSTE în aceste studii relativ mici, rezultatele pot fi extrapolate din studiile randomizate mai mari ale beta-blocantelor la pacienții cu IM neselectat.

Nitrați

Studiile asupra nitraților în angina instabilă au fost mici și eu observaționale. La pacientii cu NSTE-ACS care necesita internare I in spital, nitratii intravenosi pot fi considerati I in absenta contraindicatiilor. Doza trebuie crescută până când simptomele (angină și/sau dispnee) sunt ameliorate , cu excepția cazului în care apar reacții adverse (în special cefalee sau hipotensiune).

Blocante ale canalelor de calciu

Din meta-analize, nu a fost evidențiat niciun efect semnificativ asupra decesului și a IM non-letal cu utilizarea blocanților canalelor de calciu. Dimpotrivă, studiile observaționale sugerează că nifedipina cu acțiune scurtă ar putea fi asociată cu un efect dăunător dependent de doză asupra mortalității la pacienții cu boală coronariană. Există dovezi că diltiazem ar putea fi benefic în NSTEMI. Blocanții canalelor de calciu, în special dihidropiridinele, sunt medicamentele de elecție în angina vasospastică.

Medicamente noi

În ultimii ani au fost investigate noi medicamente antianginoase cu diferite moduri de acțiune. Doar ranolazina, care exercită efecte antianginoase prin mecanisme metabolice, a fost testată într-un studiu mare ACS, dar nu a fost eficientă în reducerea evenimentelor cardiovasculare majore.

Recomandări pentru medicamente anti-ischemice

- Beta-blocantele sunt recomandate în absența contraindicațiilor , în special la pacienții cu hipertensiune sau tahicardie. (IB)
- Nitrații intravenos sau orali sunt eficienți pentru ameliorarea simptomelor în tratamentul acut al episoadelor anginoase. (IC)
- Blocanții canalelor de calciu asigură ameliorarea simptomelor la pacienții care primesc deja nitrați și beta-blocante; sunt utile la pacienții cu contraindicații la beta-bloc și la subgrupul de pacienți cu angină vasospastică. (IB)
- Nifedipina sau alte dihidropiridine nu trebuie utilizate decât dacă sunt combinate cu beta-blocante. (III-B)

Anticoagulante

Anticoagulantele sunt utilizate în tratamentul NSTE-ACS pentru a inhiba generarea de trombine, activitatea tombinei sau ambele, reducând astfel evenimentele legate de tromb. Există dovezi clare că anticoagularea este eficientă în plus față de inhibarea trombocitară și că combinația celor două este mai eficientă decât oricare dintre tratamente în monoterapie. [16] Cu toate anticoagulantele, există un risc crescut de sângerare. Factorii de risc pentru sângerare sunt bine definiți. Mai multe anticoagulante, care acționează la diferite niveluri ale cascadei de coagulare, au fost investigate în NSTE-ACS:

- Heparină nefracționată (HNF) sub formă de perfuzie intravenoasă
- Heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) ca injecție subcutanată
- Fondaparinux sub formă de injecție subcutanată la fiecare 24 de ore
- Inhibitori direcți ai trombinei (DTI) sub formă de perfuzie intravenoasă
- Antagoniști ai vitaminei K (AVK) ca medicamente orale

Heparină nefracționată ' [7]

O analiză combinată a șase studii care au testat HNF pe termen scurt versus placebo sau martori netratați a arătat o reducere semnificativă de 33% a riscului de deces și IM (OR, 0,67; interval de încredere [IC] 95%, 0,45-0,99; *P* = 0,045). [18] Reducerea riscului pentru IM a explicat practic tot efectul benefic. Când datele de la FRISC, care au comparat HBPM cu placebo, sunt adăugate la această analiză comună, atunci reducerea riscului este și mai mare. În studiile care au comparat combinația de HNF plus aspirină versus aspirina în monoterapie în NSTE-ACS, a fost observată o tendință I către un beneficiu în favoarea combinației HNF-aspirina, dar cu

prețul unei creșteri a riscului de sângerare. Recurența evenimentelor după întreruperea HNF explică de ce acest beneficiu nu se menține în timp 33 , cu excepția cazului în care pacientul este revascularizat înainte de întreruperea HNF. [18] , [19]

Heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) [8, 9]

Mai multe HBPM sunt disponibile pentru tratamentul pacienților cu NSTE-ACS. Dalteparina și nadroparina s-au dovedit a fi la fel de eficiente și sigure ca UFH la pacienții tratați cu aspirină. Enoxaparina a fost comparată cu HNF în mai multe studii. O meta-analiză a acestor studii, totalizând 21.946 de pacienți, nu a evidențiat nicio diferență semnificativă între cei doi compuși pentru deces la 30 de zile, dar o reducere semnificativă a criteriului final combinat de deces și IM în favoarea enoxaparinei versus HNF (10,1% vs. 11,0%; OR, 0,91; 95,3%, 0,95% CI). În această analiză, nu a fost observată nicio diferență semnificativă în rata sângerării sau transfuziei de sânge. Studiul SYNERGY a fost cel mai recent studiu care a comparat enoxaparina cu HNF. [20] Acesta a inclus 10.027 de pacienți cu risc ridicat planificați pentru evaluare invazivă precoce și revascularizare. Acest studiu a folosit un tratament contemporan, cu utilizarea extensivă a stenturilor, inhibitorilor GP IIb/IIIa și clopidogrel. Aproape jumătate dintre pacienții incluși în studiu au fost supuși intervenției coronariene percutanate (ICP) sau altor forme de revascularizare. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă în ceea ce privește decesul și IM la 30 de zile, dar a apărut un exces de sângerare la enoxaparină, cu o creștere semnificativă statistic a sângerării majore TIMI (9,1% vs. 7,6%, P = 0,08), dar un exces nesemnificativ de sângerare GUSTO severă și transfuzie.

HBPM, în special enoxaparina, a fost utilizată în combinație cu aspirina și tienopiridine, precum și cu inhibitori ai GP IIb/IIIa fără probleme de siguranță.

Inhibitor factor-Xa (Fondaparinux)

Singurul inhibitor selectiv al factorului Xa disponibil pentru uz clinic este fondaparinux. Aceasta este o pentazaharidă sintetică care exercită o inhibare selectivă mediată de antitrombină a factorului-Xa, rezultând o inhibare dependentă de doză a generării de trombină fără inhibarea moleculei de trombină per se.

Fondaparinux a fost comparat cu enoxaparina într-un studiu amplu care a inclus 20.078 de pacienți cu NSTE-ACS, și anume studiul OASIS-5. [21] Fondaparinux a fost utilizat la o doză de 2,5 mg subcutanat o dată pe zi, comparativ cu enoxaparină subcutanată 1 mg/kg de două ori pe zi timp de maximum 8 zile. La 9 zile, nu a existat o diferență semnificativă în rata obiectivului primar (deces, IM sau ischemie refractară), dar a existat o reducere semnificativă, cu 48%, a sângerării majore. La 1 lună, a existat o reducere semnificativă a decesului, care a fost susținută la 12 luni. Din analize ulterioare sa arătat că cea mai mare parte a efectului benefic observat în reducerea riscului de deces a fost legat de reducerea sângerării. Un exces de tromb de cateter în timpul PCI a fost observat în grupul cu fondaparinux în comparație cu grupul cu enoxaparină (0,9% vs. 0,4%, P = 0,001). Cu toate acestea, trombul cateterului a fost eliminat pe durata studiului prin utilizarea unui singur bolus de HNF, adăugat la fondaparinux la pacienții supuși PCI fără a crește riscul de sângerare.

Inhibitori direcți ai trombinei (DTI)

Inhibitorii direcți ai trombinei se leagă direct de trombină (factorul IIa) și astfel inhibă conversia indusă de trombină a fibrinogenului în fibrină. Nu s-au observat efecte benefice semnificative, dar o rată de sângerare mai mare a fost obținută din meta- analiza testelor timpurii efectuate cu inhibitori direcți de trombină. Cel mai recent studiu, ACUITY, a folosit bivalirudină și a randomizat 13 819 de pacienți cu SCA-NSTE cu risc moderat până la înalt planificați pentru strategie invazivă [22] la trei brațe într-un design deschis (anticoagulant convențional plus inhibitori GP IIb/IIIa, bivalirudină plus inhibitori GP IIb/IIIa, bivalirudină în monoterapie). Obiectivul principal a fost compusul dintre evenimentele ischemice și complicațiile hemoragice. Nu a existat nicio diferență semnificativă, nici în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța, între anticoagulantele convenționale plus inhibitorii GP IIb/IIIa și bivalirudină plus inhibitorii GP IIb/IIIa. A existat o reducere semnificativă a riscului de sângerare cu bivalirudină în monoterapie în comparație cu o combinație de anticoagulante convenționale plus inhibitori de GP IIb/IIIa, cu prețul unui exces nesemnificativ de evenimente ischemice. Reducerea riscului de sângerare în ACUITY nu s-a tradus într-o reducere a riscului de deces la 30 de zile și 6 luni. Efectele tratamentului au fost consecvente în toate subgrupele, cu excepția pacienților care nu au fost tratați în prealabil cu clopidogrel înainte de a fi supuși ICP. Unele critici au fost adresate acestui studiu de la publicarea sa din cauza unei marje destul de liberale de non-inferioritate utilizată în proiectarea studiului.

Antagoniști ai vitaminei K (AVK)

În epoca actuală de combinare a aspirinei cu clopidogrel în SCA-SSTE, AVK sunt utilizate mai ales în prezența altor indicații pentru anticoagulare, cum ar fi fibrilația atrială sau după implantarea unei valve cardiace mecanice.

Pe baza experiențelor din practica clinică, se pare că combinațiile antiplachetare și AVK conduc la doar creșteri modeste ale riscului de sângerare la pacienții vârstnici, cu condiția obținerii unui control strict al raportului internațional normalizat (INR). La pacienții cu tratament activ cu AVK care prezintă SCA, inițierea anticoagulantelor recomandate în faza acută (HNF, HBPM, fondaparinux sau bivalirudină) trebuie întreruptă atâta timp cât INR nu este cunoscut și nu este început înainte ca INR să fie mai mic de 2,0. Inversarea anticoagulării cu suplimente de vitamina K nu este recomandată decât dacă este necesară pentru complicații hemoragice.

Anticoagulante în timpul procedurilor de intervenție coronariană percutanată în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST

Utilizarea inhibării trombocitelor cu aspirină și a anticoagulării sistemice cu HNF a fost standardul de îngrijire pentru PCI încă de la început. Recomandarea actuală, bazată pe dovezi empirice, este de a administra HNF sub formă de bolus intravenos de 100 UI/kg sau 50 până la 60 UI/kg dacă se administrează inhibitori GP IIb/IIIa. Eficacitatea UFH este monitorizată de timpul de coagulare activat (ACT). Cu toate acestea, relația dintre ACT și rata evenimentelor clinice și utilitatea reală a monitorizării ACT rămâne controversată.

Bivalirudina în timpul procedurilor PCI a fost testată în comparație cu HNF/HBPM sau bivalirudin plus inhibitori de GP IIb/IIIa în studiul ACUITY. După cum sa menționat deja, o reducere semnificativă a riscului de sângerare a fost observată cu bivalirudină în monoterapie în comparație cu HNF/HBPM sau bivalirudină cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, dar cu o rată semnificativ mai mare de evenimente ischemice la pacienții care nu au fost pretratați cu clopidogrel.

Enoxaparina (1 mg/kg de două ori pe zi) a fost comparată cu HNF ca agent antitrombotic într-un cadru PCI în 4687 NSTE-ACS în studiul SYNERGY. Nu a existat nicio diferență de rezultat în timpul sau după PCI, indiferent de medicamentul utilizat în laboratorul de cateterizare (HNF sau enoxaparină). Cu toate acestea, a existat o tendință puternică către un exces de sângerare (

sângerări majore TIMI legate de bypass arterial non-coronar [CABG]) cu enoxaparină, în comparație cu HNF, posibil crescută de terapia antitrombotică crossover post-randomizare. Un studiu recent (STEEPLE) care a implicat 3258 de pacienți supuși ICP electivă, sugerează că doze mai mici de enoxaparină pot fi favorabile în ceea ce privește sângerarea. [23]

Enoxaparina și fondaparinuxul au fost comparate în cadrul PCI la 6239 de pacienți din OASIS-5. [21] Fondaparinux a dus la un risc mai mic de complicații la locul de acces vascular în comparație cu enoxaparina și, de asemenea, la un risc mai scăzut de complicații periprocedurale (deces, IM, accident vascular cerebral și sângerare majoră). Formarea trombului de cateter a avut loc mai frecvent cu fondaparinux, comparativ cu enoxaparina. Până când sunt disponibile date noi, este necesară o doză standard de HNF (50 100 UI/kg bolus) în plus față de fondaparinux la momentul PCI, dacă fondaparinux a fost inițiat înainte de procedură.

Recomandări pentru anticoagulare

- Anticoagularea este recomandată tuturor pacienților, în plus față de terapia antiplachetă (IA)
- Anticoagularea trebuie selectată în funcție de riscul de evenimente ischemice și de sângerare (IB)
- Sunt disponibile mai multe anticoagulante, și anume HNF, HBPM, fondaparinux și bivalirudin. Alegerea depinde de strategia inițială (vezi secțiunea Strategie de management : strategii urgente invazive, invazive timpurii sau conservatoare) (IB)
- Într-o strategie invazivă urgentă, HNF (IC) sau enoxaparina (IIa-B) sau bivalirudina (IB) trebuie începute imediat.
- Într-o situație non-urgentă, atâta timp cât decizia între strategia precoce invazivă sau conservatoare este în așteptare:
  - o Fondaparinux este recomandat pe baza celui mai favorabil profil de eficacitate și siguranță (IA)
  - o Enoxaparina cu un profil mai puțin favorabil de eficacitate și siguranță decât fondaparinux trebuie utilizată numai dacă riscul de sângerare este scăzut (IIa-B)
  - o Deoarece eficacitatea și profilul de siguranță al HBPM (altele decât enoxaparina) sau HNF în raport cu fondaparinux sunt necunoscute, aceste anticoagulante nu pot fi recomandate față de fondaparinux (IIa-B)
- La procedurile PCI, anticoagulantul inițial trebuie menținut și în timpul procedurii, indiferent dacă acest tratament este HNF (IC), enoxaparină (IIa-B) sau bivalirudină (IB), în timp ce HNF suplimentară în doză standard (50-100 UI/kg bolus) este necesară în cazul fondaparinux (IIa-C)
- Anticoagularea poate fi oprită în 24 de ore după procedura invazivă (IIa-C). Într-o strategie conservatoare, fondaparinuxul, enoxaparina sau alte HBPM pot fi menținute până la externarea din spital (IB)

Agenți antiplachetari

Activarea trombocitelor joacă un rol fiziopatologic cheie în NSTE-ACS. [24] Trei strategii înrudite, dar complementare oferă o terapie antiplachetă eficientă: inhibarea ciclooxigenazei-1 (COX-1; aspirina), inhibarea agregării plachetare mediată de ADP cu tienopiridine (ticlopidină și clopidogrel) și inhibarea GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatib, abciximabatib).

Acid acetilsalicilic (Aspirina)

Într-o meta-analiză, s-a arătat că aspirina conduce la o reducere cu 46% a ratei evenimentelor vasculare în cadrul SCA-SEST. [24] Nu a fost observată nicio relație de doză în ceea ce privește eficacitatea. Dozele cuprinse între 75 și 150 mg de aspirină s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca dozele mai mari, dar au dus la mai puține complicații de sângerare.

Tienopiridine

Ticlopidina și clopidogrelul sunt ambele antagoniști ai receptorilor de adenozin difosfat (ADP), care blochează calea de activare a trombocitelor indusă de ADP prin inhibarea specifică a receptorului ADP P2Y 12 (P2Y12) cuplat cu proteina G purinergică. S-a demonstrat că ticlopidina reduce semnificativ riscul de deces și IM la 6 luni în SCA-NSTE. Cu toate acestea, clopidogrelul este acum utilizat mai frecvent decât ticlopidina datorită tolerabilității mai bune. În studiul CURE, sa demonstrat că clopidogrelul conduce la o reducere cu 20% a riscului pentru obiectivul final al decesului din cauze cardiovasculare, IM nonfatal sau accident vascular cerebral I (9,3% față de 11,4%; raportul de risc [RR], 0,80; IC 95%, 0,72-0,90; P < I .001), dar realizat cu prețul unui risc mai mare de sângerare (3,7% vs. 2,7%, RR, 1,38; 95% CI, 1,13-1,67; P = .001). Cu toate acestea, nu a existat o creștere semnificativă a sângerărilor care pun viața în pericol și fatale . [25] În studiul CURE, eficacitatea clopidogrelului a fost consecventă în toate subgrupele, indiferent de riscul inițial. O tendință către un exces de sângerare a fost observată la pacienții supuși la CABG, la care clopidogrelul a fost extras cu mai puțin de 5 zile înainte de intervenție chirurgicală.

Recomandări pentru medicamentele antiplachetare orale

- Aspirina este recomandată tuturor pacienților care prezintă SCA-NSTE fără contraindicație la o doză de încărcare inițială de 160 până la 325 mg (nonenteric) (IA) și la o doză de întreținere de 75 până la 100 mg pe termen lung (IA).
- Pentru toți pacienții, se recomandă o doză de încărcare imediată de 300 mg de clopidogrel, urmată de 75 mg clopidogrel pe zi (IA). Clopidogrelul trebuie menținut timp de 12 luni, cu excepția cazului în care există un risc excesiv de sângerare (IA).
- Pentru toți pacienții cu contraindicație la aspirină, trebuie administrat clopidogrel (IB).
- La pacienții luați în considerare pentru o procedură invazivă/PCI, poate fi utilizată o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel pentru a obține o inhibare mai rapidă a funcției trombocitelor (IIa-B).
- La pacienții tratați în prealabil cu clopidogrel care trebuie supuși CABG, intervenția chirurgicală trebuie amânată cu 5 zile pentru întreruperea clopidogrelului, dacă este fezabilă clinic (IIa-C).

Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (inhibitori GP IIb/IIIa)

Trei inhibitori ai GP IIb/IIIa au fost aprobați pentru uz clinic, și anume abciximab, eptifibatidă și tirofiban. Ei blochează calea comună finală de activare a trombocitelor prin legarea de fibrinogen și, în condiții de forfecare ridicată, de factorul von Willebrand, și astfel inhibă legătura dintre trombocitele activate. Abciximabul este un fragment de anticorp monoclonal , eptifibatida este o peptidă ciclică, iar tirofibanul un inhibitor peptidomimetic. Studiile clinice cu inhibitori orali de GP IIb/IIIa au fost oprite din cauza unui exces de evenimente ischemice, a unui exces de sângerare sau a ambelor. Rezultatele obținute cu utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa au fost diferite în funcție de faptul că utilizarea lor a fost asociată cu o strategie conservatoare sau invazivă. [26]

Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa într-o strategie conservatoare

O meta-analiză care a inclus 31.402 de pacienți cu NSTE-ACS tratați în studii clinice folosind inhibitori GP IIb/IIIa a arătat o reducere semnificativă a riscului de deces și IM la 30 de zile cu 9% (11,8% vs. 10,8%; OR, 0,91; 95% CI, 0,84-0,98; P = 0,84-0,98;5). [26] Inhibitorii GP IIb/IIIa au fost asociați cu o creștere a complicațiilor hemoragice majore. S-au dovedit a fi deosebit de eficiente la diabetici, la pacienții cu depresie ST și la pacienții cu troponină pozitivă.

 Abciximab. Abciximab a fost testat în studiul GUSTO-4-ACS [27] și nu a arătat nicio superioritate în comparație cu grupul de control.

Eptifibatidă. În procesul PURSUIT, [28] care a inclus 10.948 de pacienți, eptifibatida a condus la o reducere semnificativă a criteriului final compus de 30 de zile de deces sau IM non-fatal (14,2 vs. 15,7%, eptifibatidă vs. placebo; P = 0,04), dar cu prețul unei creșteri a riscului de sângerare majoră TIMI (14,2 vs. 15,7%; P = 90,1%); cu toate acestea, nu a existat un exces de sângerare intracraniană.

Tirofiban. Tirofiban a fost testat în două studii. [29, 30] În studiul PRISM, a existat o reducere semnificativă a riscului pentru

obiectivul final compus de deces, IM sau ischemie refractară la 48 de ore și 30 de zile, dar aceasta nu a fost menținută pe termen lung . În studiul PRISM-PLUS, s-a obținut o reducere semnificativă a riscului de deces, infarct miocardic și ischemie refractară la 7 zile (12,9% vs. 17,9%; RR, 0,68; 95% CI, 0,53-0,88; *P* = 0,004) și menținută la 30 de zile și 6 luni, comparativ cu grupul tirofi, 6 luni, UH plus UH, în comparație cu grupul tirofi, 6 luni plus UF. Sângerările majore (conform criteriilor TIMI) nu au fost statistic mai frecvente în grupul tratat cu tirofiban, în ciuda unei tendințe de creștere (1,4% vs. 0,8%; *P* = 0,23).

Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa într-o strategie invazivă

Au fost obținute rezultate consistente în trei meta -analize diferite care explorează impactul utilizării inhibitorilor GP IIb/IIIa în stabilirea PCI. Două meta-analize au arătat că s-ar putea obține o reducere semnificativă a riscului de deces și IM la 30 de zile atunci când inhibitorii GP IIb/IIIa au fost administrați înainte de a duce pacienții la laboratorul de cateterism și menținuți în timpul PCI. [31] Kong și colegii au raportat o reducere semnificativă a riscului a mortalității la 30 de zile în rândul unui total de 20.186 de pacienți (0,9% față de 1,3%; OR, 0,73; 95% CI, 0,55 0,96; *P* = 0,024). Important este că tienopiridinele și stenturile nu au fost utilizate în mod obișnuit în aceste studii.

Abciximab. Cel mai recent studiu cu abciximab în acest cadru este ISAR-REACT 2, în care 2022 de pacienți cu NSTE-ACS cu risc înalt au fost randomizați la terapie antiplachetă dublă (aspirina sau clopidogrel) sau la terapie antiplachetă triplă (abciximab în plus față de aspirină și clopidogrel). [32] Criteriul final compus pe 30 de zile de deces, IM sau revascularizare urgentă a vasului țintă (TVR) a apărut semnificativ mai puțin frecvent la pacienții tratați cu abciximab față de placebo (8,9% vs. 11,9%; RR, 0,75; 95% CI, 0,58-0,97; *P* = 0,58-0,97). Terapia triplă antiplachetă a fost eficientă numai la pacienții cu troponină pozitivă.

Eptifibatidă. Eptifibatida a arătat superioritate față de placebo în studiul ESPRIT. [33] În acest studiu, a fost demonstrată o reducere semnificativă a riscului de deces, infarct miocardic, TVR urgent și utilizarea de salvare a inhibitorilor GP IIb/IIIa la 48 de ore și a fost menținută la 30 de zile și la 6 luni (6,6% vs. 10,5%; RR, 0,63; 95% CI, 0,40; 1-4 ore) = .8047-0 . eptifibatidă versus placebo.

Tirofiban. În studiul TARGET, [34] s-a demonstrat că tirofibanul este inferior abciximabului, posibil legat de o doză inadecvată. Studii mai noi, dar mai mici, cu doze mai mari în bolus, au evidențiat un efect antiagregant mai puternic.

Terapia adjuvantă

Mai multe studii au arătat că HBPM, în special enoxaparina, pot fi utilizate în siguranță cu inhibitorii GP IIb/IIIa, fără a compromite eficacitatea. Trebuie remarcat faptul că majoritatea studiilor efectuate cu inhibitori ai GP IIb/IIIa au fost efectuate înainte ca clopidogrelul să fie disponibil. Cu toate acestea, ISAR-REACT 2 a arătat că terapia triplă antiplachetă, asociind aspirina, clopidogrel și abciximab, poate duce la un rezultat mai bun la pacienții cu SCA-SSTE cu risc ridicat supuși PCI. [32] Bivalirudina și HNF/HBPM s-au dovedit a avea o siguranță și eficacitate echivalente atunci când sunt utilizate cu terapie antiplachetă triplă, inclusiv inhibitori GP IIb/IIIa în studiul ACUITY. Cu toate acestea, bivalirudina în monoterapie a fost asociată cu un risc mai scăzut de sângerare în comparație cu orice combinație cu inhibitori GP IIb/IIIa. [22]

Recomandări pentru glicoproteine Inhibitori IIb/IIIa

- La pacienții cu risc intermediar până la înalt, în special pacienții cu troponine crescute, depresie ST sau diabet, fie eptifibatida, fie tirofibanul pentru tratamentul inițial precoce sunt recomandate în plus față de agenții antiplachetari orali (IIa-A).
- Alegerea combinației de agenți antiplachetari și anticoagulante trebuie făcută în funcție de riscul de evenimente ischemice și hemoragice (IB).
- Pacienții care au primit tratament inițial cu eptifibatidă sau tirofiban înainte de angiografie trebuie menținute cu același medicament în timpul și după PCI (IIa-B).
- La pacienții cu risc crescut, care nu au fost tratați în prealabil cu inhibitori ai GP IIb/IIIa și care trec la ICP, se recomandă abciximab imediat după angiografie. (IA) Utilizarea eptifibatidei sau tirofibanului în acest context este mai puțin bine stabilită (IIa-B).
- Inhibitorii GP IIb/IIIa trebuie combinați cu un anticoagulant (IA).
- Bivalirudin poate fi utilizat ca alternativă la inhibitorii GP IIb/IIIa plus HNF/HBPM (IIa-B).
- Când anatomia este cunoscută și PCI este planificată să fie efectuată în 24 de ore cu inhibitori GP IIb/IIIa, cele mai sigure dovezi sunt pentru abciximab (IIa-B).

Rezistența la agenți antiplachetari sau la interacțiuni medicamentoase

Rezistența la agenții antiplachetari descrie eșecul parțial sau total al unui agent antiplachetar de a realiza inhibarea așteptată a funcției trombocitelor și, prin urmare, ar fi denumită mai bine răspuns scăzut sau hiporesponsiv. Termenul se referă la variabilitatea mărimii inhibării agregării trombocitelor măsurată ex vivo, realizată la o populație de pacienți tratați. Mărimea rezistenței reale la agenții antiplachetari rămâne slab definită. Niciun test simplu nu a fost validat în mod fiabil pentru a evalua nivelul de inhibare a funcției trombocitelor pentru orice agent antiplachetar utilizat în aterotromboză. [35] S-a demonstrat că rezistența la agenți antiplachetari duce la un risc crescut de evenimente ischemice. Interacțiunile medicamentoase pot compromite, de asemenea, eficacitatea sau siguranța unor medicamente utilizate în NSTE-ACS.

Rezistența la aspirină a fost identificată într-un substudiu al studiului HOPE, în care grade diferite de tromboxan $_{A2}$ inhibiția au fost asociate cu o diferență semnificativă în rata evenimentelor. [36] Variabilitatea răspunsului observată cu clopidogrel este probabil legată de variabilitatea celor două etape diferite ale metabolismului hepatic necesar pentru a transforma clopidogrelul, care este un promedicament, în compusul său activ. Au existat încercări de a depăși această problemă prin creșterea dozei de clopidogrel. Noi antagonisti ai receptorilor ADP sunt in prezent in investigatie clinica.

S-a demonstrat că medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) interacționează negativ cu aspirina. O rată mai mare de evenimente după NSTE-ACS a fost observată la pacienții tratați cu AINS. Nu a fost descrisă nicio interacțiune formală cu clopidogrel. Cu toate acestea, asocierea clopidogrelului cu antagoniștii vitaminei K nu este recomandată, deoarece poate crește sângerarea.

Recomandări pentru rezistența la tratamentul antiplachetar sau interacțiunile medicamentoase

- Evaluarea de rutină a inhibării agregării plachetare la pacienții supuși fie terapiei cu aspirină, fie cu clopidogrel, sau ambele, nu este recomandată (IIb-C).

- AINS (inhibitori selectivi ai COX 2 și AINS neselective) nu trebuie administrate în asociere nici cu aspirină, nici cu clopidogrel (III-C).
- Clopidogrelul poate fi administrat cu toate statinele (IB).
- Tripla asociere a aspirinei, clopidogrelului și AVK trebuie administrată numai dacă există o indicație convingătoare, caz în care trebuie vizate cel mai mic INR eficient și durata cea mai scurtă pentru tripla asociere (IIa-C).

Retragerea agenților antiplachetari

Întreruperea terapiei duale antiplachetare la scurt timp după faza acută a NSTE-ACS poate expune pacienții la un risc ridicat de recidivă a evenimentelor, în special după implantarea stentului. Dacă întreruperea agenților antiplachetari este necesară din cauza sângerării majore sau a necesității unei intervenții chirurgicale urgente, de exemplu, nu poate fi propus niciun tratament alternativ ca substitut. Întreruperea temporară a terapiei duale antiplachetare este descurajată . Trebuie avută prudență atunci când planificați implantarea stentului. Se recomandă evitarea stenturilor cu eluție medicamentoasă la pacienții care pot necesita intervenții chirurgicale urgente pe termen scurt.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului antiagregant plachetar

- Întreruperea temporară a terapiei antiplachetare duale (aspirina și clopidogrel) în primele 12 luni după episodul inițial este descurajată (IC).
- Întreruperea temporară pentru sângerare majoră sau care pune viața în pericol sau pentru proceduri chirurgicale în care chiar și sângerare minoră poate avea consecințe grave (chirurgie pe creier sau coloanei vertebrale) este obligatorie (IIa-C).
- Întreruperea prelungită sau permanentă a aspirinei, clopidogrelului sau ambelor este descurajată, dacă nu este indicat clinic. Trebuie luat în considerare riscul de reapariție a evenimentelor ischemice care depinde (printre alți factori), de riscul inițial, de prezența și tipul de stent implantat și de intervalul de timp dintre retragerea propusă și evenimentul index și/sau revascularizare (IC).

Revascularizare coronariană

Revascularizarea pentru NSTE-ACS este efectuată pentru ameliorarea anginei și a ischemiei miocardice în curs și pentru a preveni progresia spre IM sau moartea. Indicațiile pentru revascularizarea miocardică și abordarea preferată (PCI sau CABG) depind de amploarea și severitatea leziunilor identificate prin angiografia coronariană, de starea pacientului și de comorbiditate.

Angiografia coronariană

Angiografia coronariană invazivă rămâne esențială în determinarea - adecvării pentru revascularizarea percutanată și/sau chirurgicală . La pacienții afectați hemodinamic (edem pulmonar, hipotensiune arterială, aritmii severe care pun viața în pericol), poate fi indicat să se efectueze examenul după plasarea unei pompe cu balon intra-aortic, pentru a limita numărul de injecții coronare și pentru a omite angiografia ventriculară stângă.

Strategie invazivă versus conservatoare

Au fost efectuate mai multe meta-analize pe toate studiile care au avut ca scop compararea strategiilor invazive versus conservatoare în cadrul NSTE-ACS. Cu toate limitările legate de diferite definiții ale obiectivelor și datorită faptului că multe dintre studiile nu au fost contemporane (fără stenturi, fără inhibitori GP IIb/IIIa, fără clopidogrel), s-a demonstrat în mod constant că strategia invazivă urmată de revascularizare duce la un exces de evenimente în prima lună de evoluție , dar aduce beneficii mai bune în termeni de reducere a decesului și a riscului pe termen lung/MI. În plus, urmărirea pe termen lung a studiilor FRISC-2 și RITA-3 a confirmat că o îmbunătățire semnificativă a rezultatului ar putea fi obținută prin revascularizare. [37, 38] În acest context, procesul ICTUS nu a reușit

arată o diferență semnificativă între strategia invazivă și cea **conservatoare .** [39] Cu toate acestea, în acest studiu, rata de revascularizare în cele două brațe a fost foarte similară.

Nu a fost demonstrat în mod constant că intervenția foarte timpurie la pacienții cu NSTE-ACS duce la un rezultat mai bun, cu excepția studiului ISAR-COOL. [40] După cum sa menționat anterior, pericolul precoce poate fi asociat cu intervenția timpurie.

În consecință, dovezile disponibile în prezent nu impun o abordare sistematică a angiografiei imediate la pacienții cu NSTE-ACS stabilizați cu o abordare farmacologică contemporană. De asemenea, nu este obligatorie practica de rutină de transfer imediat a pacienților stabilizați internați în spitale fără instituții de cateterism la fața locului, dar trebuie organizată în 72 de ore. 33

Intervenție coronariană percutanată (PCI)

Rezultatul după PCI în NSTE-ACS a fost îmbunătățit semnificativ cu utilizarea stentului intracoronarian și a terapiei antitrombotice și antiplachetare contemporane. Siguranța și eficacitatea unui stent cu eluție de medicament (DES) nu au fost testate prospectiv în această populație specifică, deși pacienții cu NSTE-ACS reprezintă până la 50% dintre pacienții incluși în majoritatea studiilor PCI. Având în vedere potențialele consecințe severe ale trombozei acute sau subacute ale stentului, este recomandabil să se utilizeze un stent metalic gol (BMS) la pacienții programați să sufere intervenții extracardiace sau intervenții chirurgicale care vor necesita întreruperea tratamentului cu clopidogrel în primul an de la implantarea stentului. Atâta timp cât preocupările privind siguranța pe termen lung a DES nu au fost atenuate și situația este complet clarificată, alegerea între utilizarea BMS sau DES ar trebui să se bazeze pe o evaluare individuală a beneficiului versus riscul potențial. [41]

Grefă de bypass arterial coronarian (CABG)

Proporția de pacienți cu NSTE-ACS supuși unei operații de bypass în timpul spitalizării inițiale este de aproximativ 10%. Este important să se ia în considerare riscul de complicații hemoragice la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de by-pass în timp ce sunt tratați inițial cu un tratament antiplachetar agresiv. În general, - pretratamentul cu regim antiplachetar triplu sau chiar dublu ar trebui considerat doar o contraindicație relativă a intervenției chirurgicale de bypass precoce, dar necesită măsuri chirurgicale specifice pentru a minimiza sângerarea și transfuziile de trombocite. (Vezi secțiunile despre inhibitorii GP IIb/IIIa și trombocitopenie).

Indicații respective pentru intervenția coronariană percutanată sau grefa de bypass coronarian

Cu excepția unei proceduri urgente, alegerea tehnicii de revascularizare în NSTE-ACS este aceeași ca și pentru procedurile de revascularizare electivă. Din studiile controlate randomizate care au comparat PCI cu stentul multivasal cu intervenția chirurgicală de bypass, nu a existat nicio interacțiune între prezența NSTE-ACS, strategia de tratament și rezultatul.

Recomandări pentru evaluarea invazivă și revascularizare

- de urgență (< 120 min) este recomandată la pacienții cu angină refractară sau recurentă asociată cu deviație dinamică a ST, insuficiență cardiacă, aritmii care pun viața în pericol sau instabilitate hemodinamică (IC).
- precoce (< 72 ore), urmată de revascularizare (PCI sau CABG) la pacienții cu caracteristici de risc intermediar până la înalt (IA).
- Evaluarea invazivă de rutină a pacienților fără caracteristici de risc intermediar până la înalt nu este recomandată (III-C), dar se recomandă evaluarea neinvazivă a ischemiei inductibile (IC).

- ICP a leziunilor nesemnificative prin angiografie nu este recomandată (III-C).
- După evaluarea critică a raportului risc-beneficiu și în funcție de comorbiditățile cunoscute și de nevoia potențială de intervenție chirurgicală noncardică pe termen scurt sau mediu (de exemplu intervenție planificată sau alte afecțiuni) care necesită întreruperea temporară a terapiei antiplachetare duale, trebuie luat în considerare tipul de stent care trebuie implantat (BMS sau DES) (IC).

fl MANAGEMENTUL PE TERMEN LUNG

Pacienții cu NSTE-ACS după faza inițială prezintă un risc

ridicat de reapariție a evenimentelor ischemice. Prin urmare, prevenția secundară activă este un element esențial al managementului pe termen lung . Mai multe măsuri și terapii s-au dovedit a fi eficiente în reducerea riscului de recurență a evenimentelor după NSTE-ACS fie în studii clinice randomizate, fie în studii și registre observaționale. Cu toate acestea, mai multe registre au arătat că aceste măsuri de stil de viață și terapii cu medicamente sunt subutilizate. Rolul medicului este de a se asigura că pacienții cu NSTE-ACS primesc terapia adecvată și consiliere privind stilul de viață pentru a îmbunătăți rezultatul pe termen lung. Este dincolo de scopul acestui document să revizuim în detaliu toate măsurile și tratamentele care ar trebui implementate pentru prevenția secundară, dar se va pune accent pe cele de importanță capitală. Recomandări detaliate privind prevenția secundară au fost descrise pe larg în alte ghiduri. [42-45]

Intervențiile în stilul de viață, reducerea greutății, controlul tensiunii arteriale și echilibrul glicemic adecvat trebuie realizate la toți pacienții pentru prevenirea secundară.

Intervențiile asupra profilului lipidic, în special lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), lipoproteinele cu densitate mare (HDL) și colesterolul , precum și trigliceridele, sunt componente importante ale managementului pe termen lung.

Orientări recente recomandă combinarea intervențiilor dietetice cu farmacoterapie cu statine pentru a reduce colesterolul LDL la mai puțin de 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L). [42'45] Prescrierea precoce a statinelor în timpul fazei acute a NSTE-ACS poate avea un impact asupra rezultatului. Mai recent, s-a demonstrat că obiectivele scăzute ale colesterolului LDL (LDL-C) pot duce la rezultate mai bune. În studiul PROVE IT, reducerea suplimentară a colesterolului LDL la un nivel mediu de 62 mg/dL (1,6 mmol/L), cu terapie agresivă de scădere a lipidelor a condus la o reducere suplimentară a obiectivului principal compozit. Astfel, terapia intensivă hipolipemiantă, asociată cu scăderi ale nivelurilor de colesterol LDL sau hsCRP la valori mai mici de 70 mg/dL (1,81 mmol/L) sau, respectiv, mai puțin de 2 mg/L, duce la un rezultat îmbunătățit după SCA. Nu s-a demonstrat vreodată nicio îmbunătățire a rezultatului cu alți agenți de scădere a lipidelor (de exemplu, fibrați, ezetimib, acid nicotinic).

Agenții antiplachetari și beta-blocantele trebuie prescrise pe termen lung. Clopidogrel trebuie întrerupt după 1 an. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sunt indicați la pacienții cu funcția VS deprimată sau insuficiență cardiacă. De asemenea, sunt indicați la pacienții fără aceste caracteristici, deoarece meta-analiza a arătat la pacienții fără disfuncție VS sau insuficiență cardiacă, inhibitorii ECA pot reduce mortalitatea cu 14% la 4 ani. [46-48] Blocanții receptorilor de angiotensină II trebuie luați în considerare dacă inhibitorii ECA sunt contraindicați sau slab tolerați. Antagoniștii receptorilor de aldosteron trebuie luați în considerare la pacienții după IM care sunt deja tratați cu inhibitori ai ECA și beta-blocante și care au o fracție de ejecție scăzută, diabet sau insuficiență cardiacă fără disfuncție renală semnificativă sau hiperkaliemie.

Reabilitarea și revenirea la activitatea fizică fac parte din măsurile de prevenire secundară.

Recomandări pentru Terapia de scădere a lipidelor

- Statinele sunt recomandate tuturor pacienților cu SCA-SSTE (în absența contraindicațiilor), indiferent de nivelul colesterolului, inițiate devreme (în decurs de 1-4 zile) după internare, în scopul atingerii unor niveluri de LDL-C mai mici de 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) (IB).
- terapia intensivă hipolipemiantă cu niveluri țintă de LDL-C mai mici de 70 mg/dL (< 1,81 mmol/L) inițiată în decurs de 10 zile de la internare (IIa-B).

Recomandări de utilizare a blocantelor beta

- Beta-blocantele trebuie administrate tuturor pacienților cu funcție VS (IA) redusă.

Recomandări de utilizare a inhibitorilor ECA

- Inhibitorii ECA sunt indicați pe termen lung la toți pacienții cu FEVS mai mică sau egală cu 40% și la pacienții cu diabet zaharat, hipertensiune arterială sau CKD, cu excepția cazului în care sunt contraindicate (IA).
- Inhibitorii ECA trebuie luați în considerare pentru toți ceilalți pacienți pentru a preveni reapariția evenimentelor ischemice (IIa-B). Se recomandă agenți și doze cu eficacitate dovedită (IIa-C).

Recomandări de utilizare a blocantelor receptorilor de angiotensină

- Blocanții receptorilor de angiotensină trebuie luați în considerare la pacienții care sunt intoleranți la inhibitorii ECA și/sau care au insuficiență cardiacă sau IM cu FEVS mai mică de 40% (IB).

Recomandări pentru antagoniştii receptorilor de aldosteron

- Blocarea aldosteronului trebuie luată în considerare la pacienții după IM care sunt deja tratați cu inhibitori ai ECA și beta-blocante și care au o FEVS mai mică de 40% și fie diabet, fie insuficiență cardiacă, fără disfuncție renală sau hiperkaliemie (IB) semnificativă.

Recomandări pentru reabilitare și revenirea la activitatea fizică

- După NSTE-ACS, se recomandă evaluarea capacității funcționale (IC).
- Fiecare pacient după NSTE-ACS trebuie supus unui test de efort ghidat de ECG (dacă este fezabil din punct de vedere tehnic) sau unui test neinvaziv echivalent pentru ischemie, la 4 până la 7 săptămâni după externare (IIa-C).
- Pe baza stării cardiovasculare și a rezultatelor evaluării capacității fizice funcționale, pacienții trebuie informați cu privire la momentul reluării și nivelul recomandat de activitate fizică, inclusiv timpul liber, munca și activitățile sexuale (IC).

COMPLICAȚII ȘI MANAGEMENTUL LOR

Complicații hemoragice

Complicațiile hemoragice au apărut recent ca un predictor major al rezultatului slab în multe afecțiuni clinice, inclusiv NSTE-ACS. Frecvența sângerărilor majore variază

de la *2%* la 8%. Vârsta avansată, sexul feminin, antecedentele de sângerare , utilizarea strategiei invazive, antecedentele de insuficiență renală și utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa sunt cei mai puternici predictori ai sângerării. În plus, dozele excesive de medicamente sunt adesea administrate femeilor, vârstnicilor și pacienților cu insuficiență renală, crescând riscul. Disfuncția renală joacă un rol critic, cu o creștere exponențială a riscului de sângerare cu scăderea clearance-ului creatininei. [49]

Sângerarea are un impact puternic asupra prognosticului. În funcție de rapoarte, există o creștere de trei ori până la cinci ori a riscului de deces la 30 de zile și pe termen lung la pacienții care au sângerat în faza acută în comparație cu cei care nu au sângerat. Același impact asupra prognosticului a fost demonstrat, indiferent de originea sângerării (legată sau nu de procedură). Mai mult, sângerarea are un impact nociv asupra riscului de recurență a infarctului miocardic și accident vascular cerebral.

Mulți factori contribuie la rezultatul mai rău asociat cu sângerarea. Necesitatea întreruperii medicamentelor antiplachetare și antitrombotice joacă cu siguranță un rol major. De asemenea, este important să rețineți că factorii de risc pentru sângerare sunt practic aceiași cu factorii de risc pentru evenimente ischemice ulterioare. Evaluarea riscului la pacienții cu NSTE-ACS trebuie să abordeze atât riscul de complicații trombotice, cât și de sângerare.

Prevenirea sângerării cuprinde alegerea unor medicamente mai sigure, doza adecvată (ținând cont de vârstă, sex și CrCl), durata redusă a tratamentului antitrombotic, utilizarea combinației de agenți antitrombotici și antiplachetari conform indicațiilor dovedite, precum și alegerea abordului radial față de femural dacă se ia în considerare angiografia sau PCI.

Neutralizarea anticoagulantelor și a agenților antiplachetari poate fi necesară în cazul unor complicații majore ale sângerării. Acest lucru necesită intervenție specifică, deoarece nu toate anticoagulantele au un antidot, iar atât aspirina cât și clopidogrelul sunt ireversibile. În cazuri selectate, poate fi necesară transfuzia de trombocite sau utilizarea crioprecipitatelor sau a factorului VII recombinant, în funcție de medicamentele utilizate și de situația clinică.

Impactul transfuziei de sânge

Transfuzia de sânge poate fi necesară pentru a controla anemia și compromisul hemodinamic. Cu toate acestea, există o controversă în curs de desfășurare cu privire la eficacitatea și siguranța sa reală în contextul NSTE-ACS. S-a demonstrat că transfuzia de sânge este asociată cu un risc crescut de deces, IM și ischemie refractară. [50]

Nu se înțelege clar de ce transfuzia poate fi asociată cu un rezultat advers. Au fost prezentate modificări ale eritrocitelor, biologia oxidului nitric din sângele stocat și afinitatea ridicată a hemoglobinei pentru oxigen din cauza unei rate scăzute a acidului 2,3-difosfogliceric, ceea ce duce la scăderea livrării de oxigen către țesuturi, precum și creșterea mediatorilor inflamatori.

În general, informațiile despre eficacitatea și indicațiile transfuziei de sânge trebuie luate în considerare în mod critic . În anemie ușoară până la moderată (hematocrit > 25% sau niveluri ale hemoglobinei > 8 g/dL), transfuzia de sânge poate fi asociată cu risc crescut de deces la 30 de zile și trebuie evitată dacă anemia este bine tolerată hemodinamic. Sub aceste valori ale hematocritului/hemoglobinei trebuie efectuată transfuzie de sânge. [50]

Recomandări pentru complicațiile hemoragice

- Evaluarea riscului de sângerare este o componentă importantă a procesului decizional. Riscul de sângerare este crescut cu doze mai mari sau excesive de agenți antitrombotici, durata tratamentului, combinații de mai multe medicamente antitrombotice, schimbarea între diferite medicamente anticoagulante, precum și cu vârsta înaintată, funcție renală redusă,

  greutate corporală mică, sex feminin, hemoglobină inițială și **379** de proceduri invazive (IB).
- Riscul de sângerare trebuie luat în considerare atunci când se decide asupra unei strategii de tratament. Medicamentele, combinațiile de medicamente și procedurile nonfarmacologice (acces vascular) despre care se știe că prezintă un risc redus de sângerare ar trebui să fie preferate la pacienții cu risc crescut de sângerare (IB).
- Sângerările minore trebuie tratate, de preferință, fără întreruperea tratamentelor active (IC).
- Sângerarea majoră necesită întrerupere și/sau neutralizare atât a terapiei anticoagulante cât și a antiplachetare, cu excepția cazului în care sângerarea poate fi controlată adecvat prin intervenție hemostatică specifică (IC).
- Transfuzia de sânge poate avea efecte dăunătoare asupra rezultatului, I și, prin urmare, ar trebui luată în considerare individual, dar 33 reținută la pacienții stabili hemodinamic cu hematocrit mai mare de 25% sau nivel de hemoglobină mai mare de 8 g/L (IC).

Trombocitopenie

Trombocitopenia care apare în timpul tratamentului SCA-SSTE este probabil să se datoreze trombocitopeniei induse de heparină (HIT) sau trombocitopeniei induse de inhibitori GP IIb/IIIa. Este imposibil să se facă distincția între cele două tipuri și, prin urmare, recomandarea este întreruperea atât a heparinei, cât și a inhibitorilor GP IIb/IIIa. Utilizarea anticoagulantelor lipsite de orice risc de HIT poate fi necesară dacă anticoagularea trebuie menținută. Trombocitopenia severă indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa necesită transfuzie de trombocite cu sau fără suplimente de fibrinogen cu plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat în caz de sângerare.

Recomandări pentru trombocitopenie

- Trombocitopenia semnificativă (< 100.000/|iL sau scădere > 50% a numărului de trombocite) care apare în timpul tratamentului cu inhibitori GP IIb/IIIa și/sau heparină (HBPM sau HNF) necesită întreruperea imediată a acestor medicamente (IC).
- Trombocitopenia severă (< 10.000/|iL) indusă de inhibitorii GP IIb/IIIa necesită transfuzie de trombocite cu sau fără suplimentarea de fibrinogen cu plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat în caz de sângerare (IC).
- Întreruperea heparinei (HNF sau HBPM) este justificată în caz de HIT documentată sau suspectată. În cazul complicațiilor trombotice, anticoagularea poate fi realizată cu inhibitori direcți ai trombinei (DTI) (IC).
- Prevenirea HIT poate fi realizată prin utilizarea anticoagulantelor lipsite de risc de HIT, cum ar fi fondaparinux sau bivalirudin, sau prin prescrierea scurtă de heparină (HNF sau HBPM) în cazul în care acești compuși sunt aleși ca anticoagulant (IB).

POPULAȚII ȘI CONDIȚII SPECIALE

Unele populații speciale merită considerații suplimentare pentru gestionarea NSTE-ACS. Următoarele grupuri de pacienți prezintă un risc substanțial de evenimente cardiace adverse sau merită strategii terapeutice alternative. Deși discutat separat, există o mare suprapunere între subgrupuri, de exemplu, mulți pacienți vârstnici sunt femei și/sau au disfuncție renală , diabet sau anemie. În această secțiune vor fi prezentate câteva considerații pentru aceste populații. Recenzii cuprinzătoare pot fi găsite în altă parte.

Bătrânii

Există o creștere substanțială a pacienților vârstnici cu CAD la nivel mondial. Deși nu există o definiție comună a ceea ce reprezintă persoanele în vârstă, fie vârsta mai mare de 65 de ani sau mai mare de 75 de ani

380 de ani sunt cele mai comune două definiții. Deși astfel de limite dihotomice sunt în general utile, trebuie recunoscut că riscul de mortalitate crește într-o manieră curbilinie continuă cu fiecare deceniu după vârsta de 50 de ani. Astfel, riscul de evenimente adverse cardiace, cum ar fi deces, accident vascular cerebral, IM și insuficiență cardiacă este substanțial în rândul pacienților de peste 75 de ani cu CAD. [51]

Diagnosticul NSTE-ACS este adesea întârziat din cauza deficitului de simptome la vârstnici. Riscul de deces și IM crește odată cu vârsta. În plus, riscul de sângerare este mai mare la pacienții vârstnici I , care au adesea comorbidități asociate, în special boală renală cronică. La vârstnici, trebuie menținut un echilibru strict între beneficiu și risc.

33 Recomandări pentru pacienții vârstnici

- Pacienții vârstnici (> 75 de ani) prezintă adesea simptome atipice. Screeningul activ pentru NSTE-ACS trebuie inițiat la niveluri mai scăzute de suspiciune decât în rândul pacienților mai tineri (< 75 de ani) (IC).
- Deciziile de tratament la vârstnici ar trebui adaptate în funcție de speranța de viață estimată, dorințele pacientului și comorbiditățile pentru a minimiza riscul și pentru a îmbunătăți rezultatele morbidității și mortalității la această populație (IC) fragilă, dar cu risc ridicat.
- Pacienții vârstnici trebuie luați în considerare pentru o strategie invazivă precoce de rutină, după o evaluare atentă a riscului lor inerent crescut de complicații legate de procedură, în special în timpul CABG (IB).

Gen

Există o controversă în curs de desfășurare cu privire la faptul dacă femeile obțin sau nu același beneficiu ca omologii lor de sex masculin din terapia recomandată în prezent pentru NSTE-ACS. În special, revascularizarea a fost pusă sub semnul întrebării, deoarece unele rapoarte nu au demonstrat niciun beneficiu semnificativ la femeile cu revascularizare precoce. Cu toate acestea, este clar că femeile, în general, sunt mai puțin susceptibile de a primi terapii bazate pe dovezi, inclusiv proceduri de diagnosticare în NSTE-ACS. În ceea ce privește revascularizarea, o meta-analiză recentă a arătat că aceasta a fost la fel de eficientă la femei ca și la bărbați. [52]

Recomandări pentru femei

- Femeile trebuie evaluate și tratate în același mod ca și bărbații, cu o atenție deosebită comorbidităților (IB).

Diabet zaharat

Prezența diabetului zaharat este un predictor independent de mortalitate mai mare în rândul pacienților cu NSTE-ACS, în comparație cu pacienții non-diabetici. Pacienții diabetici au mai multe boli comorbide, inclusiv afectarea funcției renale, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și boli vasculare generale. Diabeticii sunt adesea subtratați în comparație cu cei non-diabetici, în timp ce beneficiază de aceeași amploare din terapie ca și pacienții fără diabet. [53]

La pacienții diabetici se recomandă un bun control glicemic cu abordări farmacologice standard și revascularizarea, inclusiv utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa.

O abordare cuprinzătoare a prevenției primare și secundare este, de asemenea, recomandată cu tărie, concentrându-se în special pe nivelurile lipidelor, tensiunea arterială și controlul glicemic.

Recomandări pentru diabet

- Controlul strâns al glicemiei pentru a obține normoglicemia cât mai curând posibil este recomandat la toți pacienții diabetici cu SCA-NSTE în faza acută (IC).
- Perfuzia de insulină poate fi necesară pentru a obține normoglicemie la pacienții cu NSTE-ACS selectați cu niveluri ridicate de glucoză din sânge la internare (IIa-C).
- Strategia invazivă precoce este recomandată pentru pacienții diabetici cu NSTE-ACS (IA).
- Pacienții diabetici cu NSTE-ACS ar trebui să primească intravenos - inhibitori ai GP IIb/IIIa ca parte a managementului medical inițial, care ar trebui continuat până la finalizarea PCI (IIa-B).

Boală cronică de rinichi (CKD)

Disfuncția renală este frecvent observată în NSTE-ACS ca și în alte forme de CAD. [54] În OASIS-5, 49,3% dintre pacienți aveau CrCl mai mic de 71 ml/min (limita superioară a celui de-al doilea quartile de CrCl), ceea ce reprezintă disfuncție renală moderată, iar 2,6% aveau CrCl mai mic de 30 ml/min. Disfuncția renală este asociată cu un prognostic mai rău la pacienții cu manifestări clinice evidente de ateroscleroză, inclusiv NSTE-ACS, STE-ACS și PCI, precum și la pacienții diabetici. În plus, disfuncția renală este un predictor independent puternic al riscului de sângerare la pacienții cu SCA; cu cât disfuncția este mai gravă, cu atât riscul de sângerare este mai mare.

Prezența disfuncției renale complică gestionarea pacienților care suferă de NSTE-ACS, deoarece multe dintre medicamente, în special anticoagulante, sunt fie parțial, fie total eliminate pe cale renală. Supradozajul și riscul inerent asociat de sângerare sunt frecvente la pacienții cu insuficiență renală. În plus, riscul de nefropatie indusă de contrast ar trebui să încurajeze clinicienii să prevină în mod activ deteriorarea ulterioară a funcției renale, acordând o atenție specială hidratării, utilizării unor cantități limitate de substanță de contrast și mediu de contrast scăzut sau izo-osmolar în momentul angiografiei și angioplastiei.

La fel ca diabeticii, pacienții cu CKD sunt adesea subtratați și, în special, sunt supuși mai rar revascularizării , în timp ce aceștia prezintă un risc mult mai mare decât pacienții fără insuficiență renală.

Recomandări pentru Pacienți Cu boală cronică de rinichi

- CrCl și/sau RFG trebuie calculate pentru fiecare pacient spitalizat pentru NSTE-ACS (IB). Persoanele în vârstă, femeile și pacienții cu greutate corporală mică merită o atenție specială, deoarece nivelurile de creatinine serice aproape normale pot fi asociate cu niveluri mai scăzute decât cele așteptate ale CrCl și GFR (IB).
- Pacienții cu IRC trebuie să primească același tratament de primă linie ca orice alt pacient, în absența contraindicațiilor (IB).
- Anticoagulantele trebuie administrate cu grijă. La pacienții cu CrCl mai mic de 30 ml/min sau RFG mai mic de 30 ml/ min/1,73 m^2, bivalirudina trebuie utilizată în doze reduse, în timp ce fondaparinux, enoxaparin și alte HBPM sunt contraindicate (IB).
- Perfuzia cu HNF ajustată conform aPTT este recomandată atunci când CrCl este mai mică de 30 ml/min sau RFG este mai mică de 30 ml/min/1,73 m^2 (IC).
- Inhibitorii GP IIb/IIIa pot fi utilizați în caz de insuficiență renală. Este necesară adaptarea dozei cu eptifibatidă și tirofiban. Se recomandă evaluarea atentă a riscului de sângerare pentru abciximab (IB).
- Pacienții cu IRC cu CrCl mai mic de 60 ml/min prezintă un risc ridicat de evenimente ischemice ulterioare și, prin urmare, trebuie supuși evaluării invazive și revascularizării ori de câte ori este posibil (IIa-B).
- Sunt recomandate măsuri adecvate pentru a reduce riscul de nefropatie indusă de contrast (IB).

anemia este asociată cu un prognostic mai rău și, în special, cu o mortalitate mai mare în diferite afecțiuni, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență renală, diferite tipuri de intervenții chirurgicale și afecțiuni maligne, dar și pe întregul spectru al CAD, inclusiv STEMI, NSTE-ACS, PCI și CABG. [55]

De asemenea, hemoglobina inițială s-a dovedit a fi un predictor independent al riscului de sângerare; cu cât hemoglobina inițială este mai mică , cu atât riscul este mai mare, atât pentru sângerare legată de procedură, cât și pentru sângerare non-procedurală. Prin urmare, deoarece tratamentul modern al NSTE-ACS poate duce la o agravare a anemiei, din cauza riscului crescut de sângerare, trebuie acordată o atenție deosebită nivelului inițial de hemoglobină atunci când se decide abordarea terapeutică.

Recomandări pentru anemie

- Hemoglobina inițială scăzută este un marker independent al riscului de evenimente ischemice și hemoragice la 30 de zile. Ar trebui luat în considerare la evaluarea riscului inițial (IB).
- Toate măsurile necesare trebuie luate în cursul tratamentului inițial pentru a evita agravarea anemiei prin sângerare (IB) (vezi secțiunea Complicații ale sângerării).
- Anemia bine tolerată la momentul inițial la pacienții cu NSTE-ACS nu ar trebui să conducă la transfuzie de sânge sistematică , care ar trebui luată în considerare numai în cazul unei stări hemodinamice (CI) compromise (vezi secțiunea Complicații ale sângerării).

Arterele coronare normale

O proporție considerabilă de pacienți cu NSTE-ACS au artere coronare normale sau doar anomalii minore. Fiziopatologia NSTE-ACS nu este omogenă și mecanismele posibile includ: (1) un spasm al arterei coronare (angina Prinzmetal); (2) o placă intramurală complicată de tromboză acută cu recanalizare ulterioară; (3) embolii coronarieni; (4) sindromul X; și (5) balonare apicală. [56]

STRATEGIA DE MANAGEMENT

NSTE-ACS cuprinde un spectru eterogen de pacienți cu diferite niveluri de risc în ceea ce privește decesul, IM sau recurența IM. În paragrafele următoare, este schițată o strategie în trepte care se bazează pe analiza detaliată de mai sus a datelor științifice disponibile și care ar trebui să fie aplicabilă majorității pacienților internați cu suspiciune de NSTE-ACS. Trebuie apreciat, totuși, că constatările specifice la pacienții individuali pot duce la abateri adecvate de la strategia propusă. Pentru fiecare pacient, medicul trebuie să ia o decizie individuală, luând în considerare istoricul pacientului (boli comorbide, vârstă etc.), starea sa clinică , constatările din timpul evaluării inițiale la primul contact și opțiunile disponibile de tratament farmacologic și nonfarmacologic.

Primul pas: evaluarea inițială

Durerea sau disconfortul toracic va fi simptomul care îl determină pe pacient să solicite asistență medicală sau spitalizare. Un pacient cu suspiciune de NSTE-ACS trebuie evaluat într-un spital și consultat imediat de un medic calificat. Unitățile specializate pentru durerea toracică oferă cea mai bună și rapidă îngrijire.

Pasul inițial este atribuirea fără întârziere a pacientului unui diagnostic de lucru pe care se va baza strategia de tratament. Criteriile sunt:

- Calitatea durerii toracice și un examen fizic orientat spre simptome
- Evaluarea probabilității de CAD (de exemplu, vârstă, factori de risc, infarct miocardic anterior, CABG, PCI)
- ECG (deviația ST sau alte anomalii ECG)

Pe baza acestor constatări, care ar trebui să fie disponibile în termen de 10 minute de la primul contact medical, pacientul poate fi atribuit unuia dintre cele trei diagnostice de lucru majore:

- STEMI care necesită reperfuzie imediată
- NSTE-ACS
- ACS (foarte) puțin probabil

Tratamentul pacienților cu STEMI este acoperit în ghidurile respective. Atribuirea la categoria „improbabil” trebuie făcută cu prudență și numai atunci când o altă explicație este evidentă (de exemplu, traumă). Derivații ECG suplimentare (V_3R și V_4R, V_7-V_9) trebuie înregistrate, în special la pacienții cu dureri toracice persistente.

Sângele este extras la sosirea pacientului în spital și rezultatul ar trebui să fie disponibil în 60 de minute pentru a fi utilizat în a doua etapă a strategiei. Testele de sânge inițiale trebuie să includă cel puțin: troponina T sau troponina I, creatinkinaza (-MB), creatinina , hemoglobina și numărul de leucocite.

Atribuirea la categoria NSTE-ACS va avea ca rezultat al doilea pas de strategie.

Al doilea pas: Validarea diagnosticului și evaluarea riscurilor

Validarea diagnosticului

După ce pacientul este repartizat în grupul NSTE-ACS, vor fi începute tratamente intravenoase și orale.

Tratamentul de primă linie trebuie să includă cel puțin nitrați, beta-blocante, aspirină, clopidogrel și anticoagulare, al căror tip depinde de strategia de management: invaziv urgent, invaziv precoce sau conservator (vezi pasul al treilea).

De obicei, anticoagularea trebuie administrată sub formă de fondaparinux pentru toți pacienții, cu excepția celor care necesită o strategie invazivă urgentă (< 2 ore de la internare), deoarece la acești pacienți, HNF va fi necesară în caz de ICP. La toți ceilalți pacienți, poate fi inițiată anticoagularea cu fondaparinux.

Toți pacienții trebuie să primească aspirină și clopidogrel.

Inhibitorii GP IIb/IIIa sunt indicați la pacienții cu strategie invazivă urgentă sau precoce, dar nu și în strategie conservatoare.

Gestionarea ulterioară se va baza pe informații și date suplimentare:

- Chimie clinică de rutină, în special troponine (la prezentare și după 6 până la 12 ore) și alți markeri conform diagnosticelor de lucru (de exemplu, D-dimeri, BNP, NT-proBNP)
- Repetați, de preferință continuă, monitorizarea segmentului ST (dacă este disponibilă)
- Ecocardiogramă, RMN, CT sau imagistică nucleară pentru - diagnostice diferențiale (de exemplu, disecție aortică, embolie pulmonară)
- Reactivitate la tratamentul antianginos
- Evaluarea scorului de risc
- Evaluarea riscului de sângerare

În timpul acestui pas pot fi confirmate sau excluse alte diagnostice, inclusiv anemie acută, embolie pulmonară, anevrism de aortă (vezi secțiunea Diagnosticul diferențial).

Evaluare a riscurilor

Tratamentul pacientului individual este adaptat în funcție de riscul pentru evenimente ulterioare, care ar trebui evaluat precoce la prezentarea inițială, precum și în mod repetat ulterior, în lumina simptomelor continue sau repetitive și a informațiilor suplimentare din chimia clinică sau modalitățile imagistice.



33

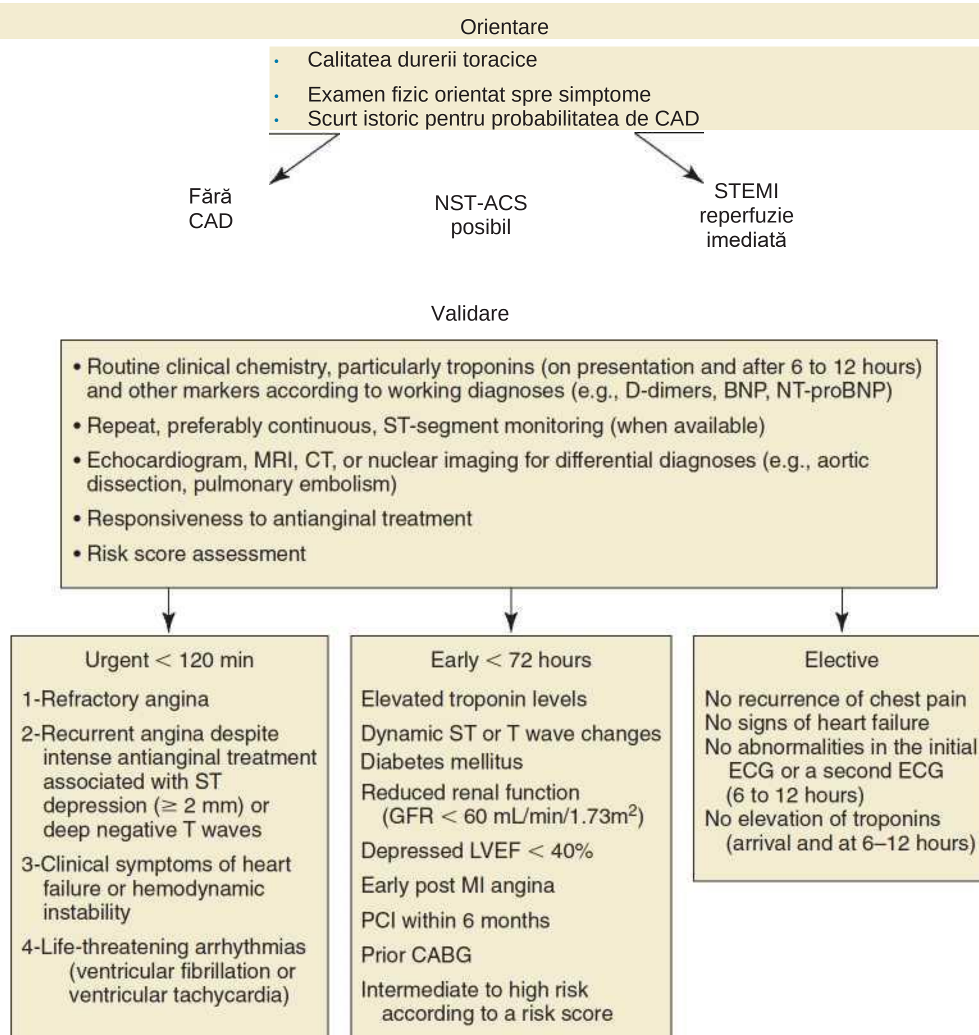


FIGURA 33-1 Algoritm decizional pentru managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST.

Evaluarea riscurilor este o componentă importantă a procesului de luare a deciziilor și este supusă unei reevaluări constante. Acesta cuprinde evaluarea atât a riscului ischemic, cât și a riscului de sângerare. Factorii de risc pentru hemoragii și evenimentele ischemice se suprapun considerabil, astfel încât și pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice prezintă un risc ridicat de complicații hemoragice . Prin urmare, alegerea mediului farmacologic (terapie antiplachetă duală sau triplă, anticoagulante) a devenit critică, la fel ca și dozajul medicamentelor. În plus, în cazul în care este necesară o strategie invazivă, alegerea abordului vascular este foarte importantă, deoarece s-a demonstrat că abordul radial reduce riscul de sângerare în comparație cu abordul femural. În acest context, o atenție deosebită trebuie acordată disfuncției renale, care s-a dovedit a fi deosebit de frecventă la pacienții vârstnici și la diabetici.

În această etapă, trebuie luată decizia dacă pacientul trebuie să continue sau nu la cateterismul cardiac.

Al treilea pas: Strategie invazivă

Cateterizarea cardiacă este recomandată pentru a preveni complicațiile precoce și/sau pentru a îmbunătăți rezultatul pe termen lung (Fig. 33-1). În consecință, nevoia și momentul strategiei invazive trebuie adaptate în funcție de acuitatea riscului în trei categorii: conservatoare, invazive urgente sau invazive precoce.

Strategia conservatoare

Pacienții care îndeplinesc toate criteriile de mai jos pot fi considerați cu risc scăzut și nu trebuie supuși unei evaluări invazive precoce. Abordarea farmacologică include aspirina, clopidogrel, fondaparinux și beta-blocante. Acești pacienți au următoarele caracteristici:

- Nu reapariția durerii în piept
- Fără semne de insuficiență cardiacă
- Fără anomalii în ECG inițial sau în al doilea ECG (6 până la 12 ore)
- Fără creștere a troponinelor (sosire și la 6 până la 12 ore)

Riscul scăzut, așa cum este evaluat printr-un scor de risc (vezi secțiunea privind Stratificarea riscurilor) poate sprijini procesul de luare a deciziilor pentru o strategie conservatoare. Managementul ulterior la acești pacienți este conform evaluării CAD stabile. Înainte de externare, un test de stres pentru ischemia inductibilă este util pentru luarea deciziilor ulterioare.

Pacienții care nu pot fi excluși după criteriile de mai sus trebuie să treacă la cateterism cardiac.

Strategie invazivă urgentă

Strategia invazivă urgentă (< 120 min) ar trebui să fie întreprinsă pentru pacienții care se află la începutul procesului de dezvoltare a necrozei miocardice majore care scapă de ECG (de exemplu, ocluzia arterei circumflexe) sau care sunt estimați a fi cu risc crescut de apariție rapidă.

progresia spre ocluzia vaselor. Acești pacienți se caracterizează prin:

- Angina pectorală refractară (de exemplu, IM evolutiv fără anomalii ST)
- Angina pectorală recurentă în ciuda tratamentului antianginos intens asociat cu depresia ST (> 2 mm) sau unde T negative profunde
- Simptome clinice de insuficiență cardiacă sau instabilitate hemodinamică („șoc")
- Aritmii care pun viața în pericol (fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară)

De obicei, acești pacienți trebuie să primească aspirină, clopidogrel și un inhibitor GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatidă). Fondaparinuxul nu este recomandat ca anticoagulant în această situație, deoarece acești pacienți vor necesita HNF în laboratorul de cateterism dacă urmează să se efectueze ICP. Acești pacienți trebuie duși la laboratorul de cateterism în decurs de 2 ore.

Strategie invazivă timpurie

Unii pacienți răspund inițial la tratamentul antianginos, dar prezintă un risc crescut și necesită angiografie precoce. Momentul depinde de circumstanțele locale, dar ar trebui să fie efectuat în 72 de ore.

Următoarele caracteristici indică pacienții care ar trebui supuși unei angiografii precoce de rutină:

- Niveluri crescute de troponine
- Modificări dinamice ale undei ST sau T (simptomatice sau silențioase) (> 0,5 mm)
- Diabet zaharat
- Funcție renală redusă (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2)
- FEVS deprimată mai puțin de 40%
- Angina post-IM precoce
- PCI în decurs de 6 luni
- CABG anterior
- Risc intermediar până la ridicat conform unui scor de risc

Acești pacienți trebuie să primească aspirină, clopidogrel, fondaparinux și un inhibitor GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatidă) înainte de cateterizare în caz de troponine crescute, modificări dinamice ST/T sau diabet, cu condiția să nu existe risc de sângerare excesiv.

Decizia privind momentul cateterizării trebuie reevaluată și modificată în mod continuu în funcție de evoluția clinică și de apariția unor noi constatări clinice.

Al patrulea pas: Modalități de revascularizare

Dacă angiografia nu arată leziuni coronariene critice, pacienții vor fi îndrumați pentru terapie medicală. Diagnosticul de NSTE-ACS poate fi reconsiderat și ar trebui acordată o atenție deosebită altor motive posibile pentru simptome la prezentare înainte ca pacientul să fie externat. Cu toate acestea, absența leziunilor coronariene critice nu exclude diagnosticul dacă prezentarea clinică a sugerat durere toracică ischemică și dacă biomarkerii au fost pozitivi. În această situație, pacienții ar trebui să primească tratament conform recomandărilor din NSTE-ACS.

Recomandările pentru alegerea unei modalități de revascularizare în NSTE-ACS sunt similare cu cele pentru procedurile de revascularizare electivă. La pacienții cu boală de un singur vas, ICP cu stentarea leziunii vinovate este prima alegere. La pacienții cu boală multivasală decizia pentru PCI sau CABG trebuie luată individual. O abordare secvențială cu tratarea leziunii vinovate prin PCI urmată de CABG electivă poate fi avantajoasă la unii pacienți.

Anticoagulantul nu trebuie schimbat pentru PCI. La pacienții tratați în prealabil cu fondaparinux, HNF trebuie adăugată înainte de PCI. La pacienții tratați în prealabil cu tirofiban sau eptifibatidă, perfuzia trebuie menținută pe toată durata intervenției . Pacienții netratați cu inhibitori ai GP IIb/IIIa ar trebui de preferință primiți abciximab înainte de PCI. Există mai puține dovezi **pentru** utilizarea eptifibatidei sau tirofibanului în acest context.

Dacă este planificată CABG, clopidogrelul trebuie oprit și intervenția chirurgicală amânată timp de 5 zile, dacă starea clinică și rezultatele angiografice permit acest lucru.

Dacă angiografia nu arată opțiuni de revascularizare, din cauza extinderii leziunilor și/sau a scurgerii distale slabe, eliberarea de angină în repaus trebuie realizată printr-o terapie medicală intensificată și trebuie instituite măsuri preventive secundare.

A cincea etapă: managementul descarcerării și după descărcare

Deși în NSTE-ACS cele mai multe evenimente adverse apar în faza incipientă , riscul de IM sau deces rămâne crescut pe parcursul mai multor luni. Pacienții tratați cu revascularizare precoce prezintă un risc scăzut (~2,5%) de a dezvolta aritmii care pun viața în pericol, cu 80% care apar în primele 12 ore de la debutul simptomelor. În consecință, monitorizarea pacienților peste 24 până la 48 de ore nu este justificată.

Externarea din spital depinde de constatările clinice și angiografice. Pacienții cu NSTE-ACS trebuie spitalizați timp de cel puțin 24 de ore după stentarea cu succes a leziunii vinovate.

Modificarea intensă a factorilor de risc este justificată la toți pacienții după diagnosticul de NSTE-ACS.

REFERINȚE

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D și colab.: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Grupul de lucru pentru diagnosticarea și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără denivelări ale segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 Ghiduri pentru managementul - pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST . Un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii privind ghidurile de practică (comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile din 2002 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/ infarct miocardic fără elevație St) Dezvoltat în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Cardiologie, Angiografie și Asociația Americană de Intervenție, Angiografie și Chirurgie. de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. J Am Coll Cardiol 2007;50:652-726.
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP: Infarctul miocardic redefinit - un document de consens al Comitetului Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology pentru redefinirea infarctului miocardic. Eur Heart J 2000; 21:1502-1513.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Definiția universală a infarctului miocardic. Eur Heart J 2007;28:2525-2538.
5. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KA: Sindroame coronariene acute: Fiziopatologie, diagnostic și stratificarea riscului. În Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW (eds): The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Editura Blackwell, Oxford, Marea Britanie, 2006, pp. 333-366.
6. Davies MJ: Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute. Heart 2000;83: 361-366.
7. Libby P: Concepte actuale ale patogenezei sindroamelor coronariene acute. Circulation 2001;104:365-372.
8. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al: Valoarea prognostică a electrocardiogramei de admitere în sindroamele coronariene acute. JAMA 1999;281:707-713.
9. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B și colab.: Nivelurile troponinei I specifice cardiace pentru a prezice riscul de mortalitate la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.
10. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, și colab: Valoarea prognostică a troponinei T serice în angina instabilă. N Engl J Med 1992;327:146-150.
11. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: Valoarea prognostică a proteinei C-reactive și a proteinei amiloidului A seric în angina instabilă severă. N Engl J Med 1994;331: 417-424.
12. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2001;345: 1014-1021.
13. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K și colab.: Implicațiile prognostice ale anomaliilor funcției renale la pacienții cu sindroame coronariene acute. Tiraj 2002; 106:974-980.
14. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: proteina C-reactivă este un predictor puternic al mortalității independent de și în combinație cu troponina T în sindroamele coronariene acute: un substudiu TIMI 11A. Tromboliza în infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-1465.
15. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al: Predicția riscului de deces și infarct miocardic în cele șase luni după prezentarea cu sindrom coronarian acut:

33

Studiu observațional multinațional prospectiv (GRACE). BMJ 2006;333:1091. epub 2006 10 octombrie.

16. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al: Terapia antitrombotică pentru boala coronariană: A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Chest 2004;126(3 Suppl):513S-548S.
17. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schunemann HJ (eds): A șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică, orientări bazate pe dovezi. Piept 2004;126:172S-696S.
18. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K și colab.: Heparină nefracționată și heparină cu greutate moleculară mică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: o meta- analiza. Lancet 2000;355:1936-1942.
19. Collins R, MacMahon S, Flather M și colab: Efecte clinice ale terapiei anticoagulante în infarct miocardic acut suspectat: Prezentare generală sistematică a studiilor randomizate. BMJ 1996;313:652-659.
20. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM și colab.: Enoxaparină vs heparină nefracționată la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă precoce intenționată: Rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY. JAMA 2004;292:45-54.
21. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Eficacitatea și siguranța fondaparinuxului în comparație cu enoxaparina la 20.078 de pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigatori. N Engl J Med 2006;354:1464-1476.
22. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA și colab: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2006;355:2203-2216.
23. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparină versus heparină nefracționată în intervenția coronariană percutanată electivă. N Engl J Med 2006;355:1006-1017.
24. Colaborare cu cercetătorii antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.
25. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001; 345:494-502.
26. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet 2002;359:189-198.
27. Simons ML: Efectul abciximabului blocantului receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa asupra evoluției la pacienții cu sindroame coronariene acute fără revascularizare coronariană precoce: studiul randomizat GUSTO IV-ACS. Lancet 2001;357:1915-1924.
28. PURSUIT Investigatori: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Anchetatorii procesului PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin. N Engl J Med 1998;339:436-443.
29. Investigatorii PRISM: O comparație a aspirinei plus tirofiban cu aspirină plus heparină pentru angina instabilă. Investigatorii studiului privind inhibarea receptorilor plachetar în managementul sindromului ischemic (PRISM). N Engl J Med 1998;338:1498-1505.
30. Investigatorii PRISM PLUS: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Inhibarea receptorilor plachetari în managementul sindromului ischemic la pacienții limitati de semne și simptome instabile (PRISM-PLUS) Investigatorii studiului. N Engl J Med 1998;338: 1488-1497.
31. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P și colab.: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: beneficiu precoce numai în timpul tratamentului medical, cu protecție suplimentară în timpul intervenției coronariene percutanate. Tiraj 1999;100:2045-2048.
32. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ și colab.: Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel : studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295:1531-1538.
33. Investigatorii ESPRIT: Regim nou de dozare a eptifibatidei în implantarea planificată de stent coronarian (ESPRIT): Un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet 2000;356: 2037-2044.
34. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC și colab.: Comparație a doi inhibitori ai glicoproteinei plachetare IIb/IIIa, tirofiban și abciximab, pentru prevenirea evenimentelor ischemice cu revascularizare coronariană percutanată. N Engl J Med 2001;344:1888-1894.
35. Patrono C: Rezistența la aspirină: definiție, mecanisme și citiri clinice. J Thromb Haemost 2003;1:1710-1713.
36. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI și colab.: Biosinteza tromboxanului rezistent la aspirina și riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular la pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Tiraj 2002;105:1650-1655.
37. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC și colab.: Rezultatul pe 5 ani al unei strategii intervenționale în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Lancet 2005;366:914-920.
38. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F și colab.: Rezultatele de 5 ani în studiul randomizat FRISC-II ale unei strategii invazive versus o strategie non-invazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: un studiu de urmărire. Lancet 2006;368:998-1004.
39. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH și colab.: Managementul invaziv timpuriu versus managementul selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2005;353:1095-1104.
40. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G și colab.: Evaluarea pretratamentului antitrombotic prelungit (strategia „cooling-off”) înainte de intervenție la pacienții cu sindroame coronariene instabile: un studiu controlat randomizat. JAMA 2003;290:1593-1599.
41. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF și colab: Utilizarea clopidogrelului și rezultatele clinice pe termen lung după implantarea de stent cu eliberare de medicamente. JAMA 2007;297:159-168.
42. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, și colab: European guidelines on cardiovas cular disease prevention in clinical practice. Al treilea grup de lucru comun al societăților europene și altor societăți privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică. Eur Heart J 2003;24:1601-1610.
43. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică: text integral. Al patrulea grup de lucru comun al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanți a nouă societăți și din experți invitați). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14 Suppl 2:S1-113.
44. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN și colab.: Ghidurile AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2006: aprobat de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. Tiraj 2006; 113:2363-2372.
45. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, et al: AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 2001;38:1581-1583.
46. Dagenais GR, Pogue J, Fox K și colab.: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în boala vasculară stabilă fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau insuficiență cardiacă: o analiză combinată a trei studii. Lancet 2006;368:581-588.
47. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C și colab: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu boală coronariană și absența insuficienței cardiace sau a disfuncției sistolice ventriculare stângi: o prezentare generală a studiilor controlate randomizate pe termen lung. Arch Intern Med 2006;166:787-796.
48. Yusuf S, Pogue J: Inhibarea ACE în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 2005;352:937-939; răspunsul autorului 937-939.
49. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS și colab.: Impactul advers al sângerării asupra prognosticului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Circulation 2006;114:774-782.
50. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA și colab: Relația dintre transfuzia de sânge și rezultatele clinice la pacienții cu sindroame coronariene acute. JAMA 2004;292:1555-1562.
51. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, și colab: Îngrijirea coronariană acută la vârstnici, partea I: Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o declarație științifică pentru - profesioniștii din domeniul sănătății de la Consiliul American de Cardiologie Clinică a Asociației Inimii : În colaborare cu Societatea de Cardiologie Geriatrică. Tiraj 2007;115:2549-2569.
52. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA: Strategii precoce invazive versus conservatoare pentru angina instabilă și infarctul miocardic fără supradenivelare a ST în era stent. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004815.
53. Ryden L, Standl E, Bartnik M, și colab.: Orientări privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare: Rezumat executiv: Grupul de lucru pentru diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136.
54. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ și colab.: Relația dintre disfuncția renală și rezultatele cardiovasculare după infarctul miocardic. N Engl J Med 2004;351: 1285-1295.
55. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al: Asocierea nivelurilor de hemoglobină cu rezultatele clinice în sindroamele coronariene acute. Tiraj 2005;111:2042-2049.
56. Antman E, Muller J, Goldberg S și colab.: Terapia cu nifedipină pentru spasmul arterei coronare. Experiență la 127 de pacienți. N Engl J Med 1980;302:1269-1273.

CHAPTER **34**

ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction— A Summary Article

Jeffrey L. Anderson

Boala coronariană (CAD) este principala cauză de deces în Statele Unite. Angina instabilă (UA) și starea strâns legată de infarctul miocardic fără denivelare a segmentului ST (NSTEMI) sunt manifestări frecvente ale acestei boli. Cunoștințele despre fiziopatologia bolii, abordările diagnostice, strategiile de management și măsurile preventive continuă să evolueze. În consecință, Colegiul American de Cardiologie (ACC) și Asociația Americană a Inimii (AHA) au organizat un comitet pentru a revizui și actualiza (2007) orientările anterioare publicate în 2000 și actualizate în 2002.

Prezentare generală asupra modificărilor

Comitetul de redactare a analizat dovezile publicate din 2002 și a elaborat recomandări revizuite pentru a include rezultatele din studiile clinice majore.[1,2] În revizuirea din 2007, un accent mai mare este pus pe accesul mai devreme la evaluarea medicală. Noile modalități de imagistică (angiografia coronariană tomografică computerizată [CTA] și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă) sunt recunoscute ca opțiuni de diagnostic la pacienții selectați.[3] Troponinele sunt evidențiate ca biomarker cardiac dominant al necrozei. Peptida natriuretică de tip B (BNP) a fost adăugată la lista de biomarkeri potențial utili în evaluarea riscului.[4] Electrocardiograful posterior suplimentar (ECG) conduce V_7 la V_9 sunt considerate a fi un instrument de diagnostic rezonabil pentru a evalua posibilitatea infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) cauzat de ocluzia circumflexă stângă.[5]

Datele din studiile clinice sunt remarcate în general pentru a continua să susțină o strategie invazivă inițială pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu risc mai mare și instabili clinic[6]; cu toate acestea, au fost revizuite și alte date (ICTUS) care au permis să se ia în considerare o strategie conservatoare inițială la pacienții stabilizați inițial,[7] și o strategie conservatoare inițială este acum recunoscută în mod specific ca strategie preferată la cei cu risc scăzut de sindroame coronariene acute (SCA), în special femeile cu risc scăzut, așa cum este susținut de un număr tot mai mare de dovezi.[8-10]

Recomandarea pentru blocarea beta este acum contrabalansată cu o declarație cu privire la potențialul de vătămare, în special cu administrarea acută intravenoasă la cei cu risc de insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen (COMMIT).[11] Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene - (AINS), altele decât aspirina, ar trebui evitate la pacienții cu UA/NSTEMI din cauza recunoașterii recente a potențialelor dăunări.[12,13]

Două noi anticoagulante, fondaparinux[14] și bivalirudin,[15] au fost supuse unor teste și sunt recomandate ca alternative la heparina nefracționată (HNF) și heparinele cu greutate moleculară mică (HBPM) pentru aplicații specifice în UA/NSTEMI. Sprijinul pentru utilizarea tienopiridinei (în primul rând cu clopidogrel în 2007) continuă să crească, inclusiv opțiuni cu doze de încărcare mai mari,[16] administrare mai devreme (în amonte) și administrare mai lungă (în special după plasarea stentului cu eliberare de medicament [DES]).[17] Dovezile susțin încă antagoniștii receptorilor glicoproteinei (GP) IIb/IIIa ca oferind beneficii sporite la pacienții cu risc mai mare.[18] Se pune un accent special pe ajustarea dozelor (de exemplu, pentru anticoagulante și agenți antiplachetari) pe baza clearance-ului creatininei, în special la vârstnici, la femei și la alții cu insuficiență renală inițială, pentru a preveni erorile de dozare care conduc la creșterea riscului de sângerare.[19] Orientările includ, de asemenea, actualizări recente pentru prevenirea secundară și primară.[20] O secțiune extinsă recunoaște - considerentele diagnostice și terapeutice speciale în grupuri speciale de pacienți, iar procesele de îngrijire sunt evidențiate ca un domeniu important pentru rezultatele pacientului pe termen scurt și lung.

Aproape simultan, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) a publicat, de asemenea, linii directoare pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST . [21] Aceste orientări complementare sunt recomandate pentru lectură suplimentară și perspective asupra evaluării și gestionării acestei afecțiuni.

Clasificarea Recomandărilor

Schema de clasificare și nivelul de evidență al recomandărilor urmează cea din versiunea anterioară a acestor recomandări și a altor ghiduri recente ACC/AHA. Acestea pot fi rezumate pe scurt după cum urmează:

Clasa I: Condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că o anumită procedură sau tratament este util și eficient (adică procedura/tratamentul TREBUIE efectuat/administrat).

Clasa II: Condiții pentru care există dovezi contradictorii și/sau o divergență de opinii cu privire la utilitatea/eficacitatea unei proceduri sau a unui tratament.

Clasa IIa: Ponderea dovezilor/opiniei este în favoarea utilității/eficacității (adică ESTE RAZONABIL să se efectueze procedura/administrarea tratamentului).

Clasa IIb: Utilitatea/eficacitatea este mai puțin bine stabilită prin dovezi/opinie (adică, procedura/tratamentul POATE FI LUAT ÎN VEDERE).

Clasa III: Condiții pentru care există dovezi și/sau acord general că procedura/tratamentul nu este util/eficient și în unele cazuri poate fi dăunător (adică procedura/tratamentul NU trebuie efectuat/administrat).

Ponderea dovezilor este clasificată separat de recomandarea clasei ca (A), cea mai mare, dacă datele au fost derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize care au implicat un număr suficient de mare de pacienți și mai multe straturi de risc populațional și (B), intermediar, dacă datele au fost derivate dintr-un singur studiu randomizat sau studii nerandomizate cu straturi limitate de risc populațional evaluate. Cel mai mic rang (C) a fost acordat atunci când opinia experților, studiile de caz sau standardul de îngrijire au format baza principală pentru recomandare.

PREZENTARE GENERALĂ A ACUTĂ SIndroame coronariene

Sindroamele coronariene acute (SCA) reprezintă o problemă majoră de sănătate. Raportul Centrului Național de Statistică în Sănătate pentru 2007 indică faptul că în 2004 au avut loc 1.565.000 de spitalizări pentru un diagnostic primar sau secundar de sindrom coronarian acut: 669.000 pentru UA și 896.000 pentru infarctul miocardic (IM). [22] În spectrul SCA, UA/NSTEMI este definit de deprimarea segmentului ST ECG sau inversarea proeminentă a undei T și/sau biomarkeri pozitivi ai necrozei (de exemplu, troponina) în absența supradenivelării segmentului ST și într-un cadru clinic adecvat (de exemplu, disconfort toracic sau echivalent anginos). Importanța acestui sindrom este subliniată de faptul că aproximativ trei sferturi (1,24 milioane) din spitalizările anuale pentru SCA sunt pentru UA/NSTEMI și celălalt sfert (0,33 milioane) pentru IM cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI). [22] UA/NSTEMI este de obicei, dar nu întotdeauna, o complicație a bolii coronariene aterotrombotice (CAD) care duce la o reducere marcată a aportului de oxigen a miocardului și la un risc crescut de infarct miocardic și deces cardiac.

Evaluare și management inițial

Întârzierile în recunoașterea simptomelor UA/NSTEMI și prezentarea la sistemul de îngrijire medicală rămân o provocare pentru îngrijirea medicală optimă. Există o nevoie continuă de a sublinia recunoașterea și prezentarea mai devreme pentru îngrijire, ceea ce poate reduce morbiditatea și mortalitatea. În prezent, întârzierea medie după apariția simptomelor este de aproximativ 2 ore. [23] Motivele întârzierii includ o nepotrivire între așteptările și simptomele reale, o impresie că simptomele sunt autolimitate sau atribuirea simptomelor altor afecțiuni. De asemenea, SCA/IM poate fi silențios din punct de vedere clinic, nerecunoscut sau asociat cu alte simptome decât disconfortul toracic (cum ar fi dispneea) într-o treime până la jumătate din cazuri. [24, 25] Pacienții mai în vârstă, femeile și diabeticii sunt mai susceptibili de a avea o prezentare tăcută sau atipică.

Atunci când sunt contactați pentru prima dată, furnizorii de asistență medicală ar trebui să sfătuiască pacienții cu posibil SCA că evaluarea nu poate fi efectuată doar prin telefon și ar trebui să vizeze în special cei cu boală coronariană cunoscută (CHD) sau echivalente. Pot fi date instrucțiuni pentru administrarea aspirinei. Când simptomele sunt moderate până la severe sau susținute (de exemplu, > 20 min), nu răspund la 1 doză de nitroglicerină (NTG) (dacă este disponibilă și administrată) și se suspectează IM, pacienții trebuie instruiți să acceseze sistemul medical de urgență (EMS) formând 911 și să fie transportați la spital cu ambulanța . La sosire, acești pacienți ar trebui considerați cu prioritate ridicată și evaluați printr-un algoritm predeterminat (Fig. 34-1) menit să abordeze două întrebări specifice: care este probabilitatea ca simptomele să reprezinte SCA și care este probabilitatea unui rezultat clinic advers?

Stratificarea timpurie a riscurilor

O estimare a riscului este utilă în selectarea nivelului de îngrijire medicală inițială și a terapiilor medicale și intervenționale inițiale. Acest risc este evaluat prin integrarea caracteristicilor istoricului medical inițial, examenului fizic, ECG (obiectiv, în 10 minute de la sosirea la serviciul de urgență [ED]), funcție renală și măsurători ale biomarkerului cardiac. Aplicarea scorurilor de risc cantitative dezvoltate în ultimii ani (de exemplu, scorurile de risc TIMI, GRACE și PURSUIT) este de așteptat să ajute la evaluarea riscului pe termen scurt și pe termen lung (Tabelul 34-1). [26] În general, riscul este cel mai mare la prezentare, apoi scade, dar rămâne ridicat peste valoarea inițială timp de cel puțin 1 până la 3 luni după stadiul acut.

Trebuie recunoscut faptul că trei sferturi dintre pacienții evaluați în UR pentru suspectare de SCA nu au ischemie acută și necesită o evaluare suplimentară, triaj și tratament, după cum indică simptomele și starea lor subiacentă. [27]

Biomarkeri cardiaci ai necrozei. Sensibilitatea și specificitatea troponinelor cardiace I și T au făcut din ele biomarkerii de diagnostic de electie și au inspirat redefinirea infarctului miocardic acut (IMA). [28] În plus, aceștia pot identifica pacienții cu risc ridicat care vor beneficia de terapii medicale și intervenționale agresive. Necroza miocardică acum este definită ca o creștere a troponinei peste percentila 99 din normal, iar IM este definită ca necroză legată de ischemie. Diagnosticul de IAM trebuie să se bazeze pe creșterea troponinei completată cu alte caracteristici clinice și de laborator, [28] deoarece creșterile detectabile ale troponinei sunt observate în mod obișnuit cu alte afecțiuni utilizând testele de troponine mai noi, foarte sensibile.

Troponinele pot fi detectate în sânge încă de la 2 până la 4 ore după apariția simptomelor, dar creșterea poate fi amânată cu până la 8 până la 12 ore. Momentul creșterii inițiale este similar cu cel al creatinkinazei (CK)-MB, dar persistă mai mult, adică timp de 5 până la 14 zile (Fig. 34-2). CK-MB rămâne util pentru diagnosticul precoce al extensiei infarctului (reinfarct) și pentru IM periprocedural, deoarece timpul său scurt de înjumătățire este foarte potrivit pentru detectarea creșterilor markerilor secundare. O metodă mai nouă urmărește identificarea mai devreme a IM, bazându-se pe *modificări* ale nivelurilor markerilor seric (valori delta) pe un interval de timp abreviat (de exemplu, 2 ore), când markerii pot fi încă în intervalul normal sau nedeterminat. [29]

Simptome care sugerează SCA

B1 Noncardiac diagnosis

B2 Chronic stable angina

B3 Possible ACS

B4 Definite ACS

C1 Treatment as indicated by alternative diagnosis

See ACC/AHA guidelines for chronic stable angina

C2 No ST-segment elevation

C3 ST-segment elevation

D1 Nondiagnostic ECG
Normal initial serum cardiac biomarkers

D2 ST and/or T wave changes
Ongoing pain
Positive cardiac biomarkers
Hemodynamic abnormalities

D3 Evaluate for reperfusion therapy

See ACC/AHA guidelines for ST-segment elevation myocardial infarction

E1 **Observe**
12 hours or more from symptom onset

F1 No recurrent pain; negative follow-up studies

F2 Recurrent ischemic pain or positive follow-up studies
Diagnosis of ACS confirmed

G1 Stress study to provoke ischemia
Consider evaluation of LV function if ischemia is present (tests may be performed either prior to discharge or as outpatient)

H1 Negative
Potential diagnoses: nonischemic discomfort; low-risk ACS

H2 Positive
Diagnosis of ACS confirmed or highly likely

H3 Admit to hospital
Manage via acute ischemia pathway

I1 Arrangements for outpatient follow-up

FIGURA 34-1 Algoritm pentru evaluarea și managementul pacienților cu suspiciune de SCA. *(De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST; Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2o07;116:e3044.)*

TABELUL 34-1 Scorul de risc TIMI pentru angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare

Risc TIMI Scor	Mortalitate de orice cauză, miocardică nouă sau recurentă infarct sau ischemie recurentă severă care necesită urgență revascularizare până la 14 zile după randomizare
0-1	4,7%
2	8,3%
3	13,2%
4	19,9%
5	26,2%
6-7	40,9%

Scorul de risc TIMI este determinat de suma prezenței a șapte variabile prezente la internare; se acordă un punct pentru fiecare dintre următoarele variabile:

- Vârsta de 65 de ani sau mai mult
- Cel puțin 3 factori de risc pentru CAD
- Stenoză coronariană anterioară de 50% sau mai mult *
- Deviația segmentului ST la prezentarea ECG
- Cel puțin 2 evenimente anginoase în ultimele 24 de ore
- Utilizarea aspirinei în ultimele 7 zile
- Biomarkeri cardiaci serici crescuti

*Variabila a rămas relativ insensibilă la informațiile lipsă și a rămas a predictor semnificativ al evenimentelor. Instrumentul de risc TIMI poate fi accesat la www.timi.org . De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2007;116:e148-e304.

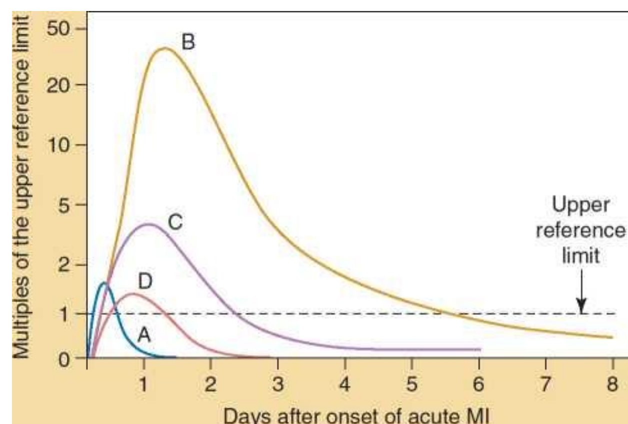


FIGURA 34-2 Cinetica biomarkerilor în urma infarctului miocardic acut. *(De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;186:e3044.*

Alți biomarkeri. Biomarkerii altor mecanisme fiziopatologice implicate în SCA și abordări multimarkeri sunt în prezent în curs de investigare. S -a demonstrat că peptidele natriuretice de tip B oferă valoare prognostică incrementală în cohortele de pacienți cu STEMI și UA/NSTEMI și acum pot fi utilizate pentru a suplimenta evaluarea riscului. [4]

Triajul inițial și managementul imediat. Pe baza evaluării inițiale a riscului clinic, pacienții pot fi alocați și gestionați conform uneia dintre cele patru categorii: diagnostic noncardic, angină cronică stabilă, SCA posibil și SCA definit, care este împărțit în continuare în UA/NSTEMI și STEMI, pe baza ECG inițial (vezi Fig. 34-1). Unitățile de evaluare a durerii toracice bazate pe departamentele de urgență s-au dovedit a fi utile pentru a evita internările inutile la spital, cât și externările inadecvate din UR. [30] Pacienții cu risc scăzut de SCA (vezi Fig. 34-1 , caseta F1) pot fi luați în considerare pentru un test de stres predispus sau pentru angiografia CT coronariană. Alternativ, aceștia pot fi externați cu medicamente și instrucțiuni adecvate și pot reveni pentru testare în decurs de 72 de ore. Pacienții cu SCA cert sau probabil, inclusiv cei cu simptome ischemice în curs de desfășurare, biomarkeri
34 cardiaci pozitivi, noi deviații ale segmentului ST, noi inversări ale undei T profunde, anomalii hemodinamice sau un test de stres pozitiv sunt internați în spital pentru un tratament suplimentar.

Recomandări selectate pentru evaluarea și managementul inițial

A. Evaluare clinică

Clasa I

1. Pacienții cu simptome clare de SCA (disconfort toracic cu sau fără radiații la braț, spate, gât, maxilar sau epigastru; dificultăți de respirație; slăbiciune; diaforeză ; greață; amețeală) ar trebui să fie instruiți să sune la 911 și să fie transportați la spital cu ambulanța, mai degrabă decât de prieteni sau rude. *(Nivelul dovezilor* [*LOE*] *.- B)*
2. Furnizorii de SME prespitalicești ar trebui să administreze 162 până la 325 mg de aspirină (mestecat) pacienților cu dureri toracice suspectați de SCA, cu excepția cazului în care sunt contraindicate sau deja luate de către pacient. Deși unele studii au folosit aspirina cu acoperire enterică pentru doza inițială, o absorbție bucală mai rapidă are loc în cazul mulațiilor cu acoperire neenterica . *(LOE: C)*
3. Furnizorii de asistență medicală trebuie să instruiască pacienții cu SCA suspectat pentru care NTG a fost prescris anterior să nu ia mai mult de 1 doză de NTG sub lingual, ca răspuns la disconfort sau durere toracică. Dacă disconfortul sau durerea toracică nu se ameliorează sau se agravează la 5 minute după ce a fost administrată 1 doză de NTG, se recomandă ca pacientul sau membrul familiei, prietenul sau îngrijitorul să sune imediat la 911 pentru a accesa EMS înainte de a lua NTG suplimentar. La pacienții cu angină pectorală stabilă cronică, dacă simptomele se ameliorează semnificativ cu 1 doză de NTG, este adecvat să se instruiască pacientul sau membrul familiei, prietenul sau îngrijitorul să repete NTG la fiecare 5 minute pentru maximum 3 doze și să sune la 911 dacă simptomele nu s-au rezolvat complet. (*LOE: C*)
4. Pacienții cu suspiciune de SCA cu disconfort toracic sau alte simptome ischemice în repaus pentru mai mult de 20 de minute, instabilitate hemodinamică sau sincopă sau presincopă recentă trebuie îndrumați imediat la un SU. Alți pacienți cu un SCA suspectat, care se confruntă cu simptome mai puțin severe și care nu au niciuna dintre caracteristicile cu risc ridicat de mai sus, inclusiv cei care răspund la o doză de NTG, pot fi văzuți inițial într-un ED sau într-o unitate de ambulatoriu capabilă să ofere o evaluare acută. (*LOE: C*)

B. Stratificarea timpurie a riscurilor

Clasa I

1. considerare în managementul pacientului, trebuie făcută o determinare clinică rapidă a probabilității de apariție a CAD obstructivă (adică, ridicat, intermediar sau scăzut). (*LOE: C*)
2. Un ECG cu 12 derivații trebuie efectuat și prezentat unui medic de urgență cu experiență cât mai curând posibil după sosirea la ED, cu scopul de a fi în termen de 10 minute de la sosirea ED pentru toți pacienții cu disconfort toracic (sau echivalent anginos) sau alte simptome care sugerează SCA. (*LOE: B*)
3. O troponină specifică cardiacă este biomarkerul preferat și, dacă este disponibilă, ar trebui măsurată la toți pacienții care prezintă disconfort toracic în concordanță cu SCA. CK-MB prin test de masă este acceptabil, dar nu este preferat. (*LOE: B*)
4. Pacienților cu biomarkeri cardiaci negativi în decurs de 6 ore de la debutul simptomelor compatibile cu SCA ar trebui să li se remăsoare biomarkerii în intervalul de timp de 8 până la 12 ore după debutul simptomelor. *(LOE: B)*

Clasa IIa

1. Utilizarea modelelor de stratificare a riscului, cum ar fi tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) sau Scorul de risc al Registrului global al evenimentelor coronariene acute (GRACE) sau glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor cu ajutorul terapiei cu integrilină (PURSUIT), poate fi utilă pentru a ajuta la evaluarea opțiunilor de risc ale pacienților. (*LOE: B*)
2. Este rezonabil să obțineți derivații ECG suplimentare de la V_7 la V_9 la pacienții al căror ECG inițial este nediagnostic pentru a exclude IM datorat ocluziei circumflexe stângi. (*LOE: B*)

Clasa IIb

1. Pentru pacienții care prezintă în decurs de 6 ore de la simptome care sugerează SCA, poate fi luată în considerare o masă delta CK-MB de 2 ore în combinație cu delta troponină de 2 ore. (*LOE: B*)
2. Măsurarea BNP sau NT terminal (NT)-proBNP poate fi luată în considerare pentru a completa evaluarea riscului global la pacienții cu suspiciune de SCA. (*LOE: B*)

C. Management Imediat

Clasa I

1. Istoricul, examenul fizic, ECG cu 12 derivații și testele inițiale ale biomarkerului cardiac ar trebui integrate pentru a clasifica pacienții cu durere toracică într-una din cele patru categorii : un diagnostic noncardic, angină cronică stabilă, posibil SCA și SCA cert. (*LOE: C*)
2. La pacienții cu suspiciune de SCA la care este prezentă sau suspectată boală cardiacă ischemică, dacă măsurătorile ulterioare ECG cu 12 derivații și biomarkerii cardiaci sunt normale, un test de stres (de exercițiu sau farmacologic) pentru a provoca ischemie sau un test de imagistică coronariană neinvazivă trebuie efectuat în UR, într-o unitate de durere toracică sau în ambulatoriu (în mod alternativ la h) internarea pacientului internat. Pacienții cu risc scăzut cu un test de diagnostic negativ pot fi tratați ca pacienți ambulatori. (*LOE: C*)
3. Pacienții cu SCA clar și simptome ischemice în curs de desfășurare, biomarkeri cardiaci pozitivi, noi deviații ale segmentului ST, noi inversări ale undei T profunde, anomalii hemodinamice sau un test de stres pozitiv ar trebui internați la spital pentru un tratament suplimentar. Admiterea în unitatea de terapie intensivă este recomandată celor cu ischemie sau leziune activă, în curs de desfășurare, instabilitate hemodinamică sau electrică. În caz contrar, o unitate de telemetrie step-down este rezonabilă. (*LOE: C*)

Clasa IIa

1. La pacienții cu suspiciune de SCA cu probabilitate scăzută sau intermediară de CAD, la care măsurătorile de urmărire ECG cu 12 derivații și biomarker cardiac sunt normale, efectuarea unui test de imagistică coronariană neinvazivă (adică, angiografia CT coronariană) este rezonabilă ca alternativă la testul de stres. *(LOE: B)*

ÎNGRIJIRI SPITALARE PRECOCE

TERAPIA GENERALA SI ANTIISCHEMICA

Pacienții cu UA/NSTEMI sigur sau probabil sunt internați pentru îngrijire în spital. Pacienții cu risc ridicat, inclusiv cei cu disconfort continuu, instabilitate hemodinamică sau ambele, ar trebui internați inițial într-o unitate de îngrijire coronariană. După internare, terapia medicală standard este indicată pentru ameliorarea ischemiei și prevenirea rezultatelor adverse grave. Cu excepția cazului în care este contraindicat, tratamentul general pentru pacienții cu AU/STEMI ar trebui să includă aspirina, un beta-blocant (de preferință oral, în doze titrate), terapie anticoagulantă, un antagonist al receptorilor GP IIb/IIIa și o tienopiridină (inițierea poate fi amânată până când se ia o decizie de revascularizare). Nitroglicerina (NTG) este indicată pentru tratamentul ischemiei persistente, insuficienței cardiace sau hipertensiunii arteriale. Se administrează oxigen suplimentar pentru a ușura sau a preveni desaturarea. O decizie precoce critică, care influențează alegerea terapiilor antitrombotice și a altor terapii, este alegerea unei strategii angiografice (invazive) sau a unei strategii conservatoare inițiale.

Recomandări selectate: Terapie anti-ischemică și analgezică

Clasa I

1. Repausul pentru pat sau scaun cu monitorizare ECG continuă este recomandat pentru toți pacienții cu UA/NSTEMI în faza timpurie a spitalului. *(LOE: C)*
2. Oxigenul suplimentar trebuie administrat pacienților cu UA/NSTEMI cu o saturație arterială mai mică de 90%, detresă respiratorie sau alte caracteristici cu risc ridicat de hipoxemie. Pulsoximetria este utilă pentru măsurarea continuă a Sa O_2. *(LOE: B)*
3. Pacienții cu UA/NSTEMI cu disconfort ischemic în curs de desfășurare trebuie să primească NTG sublingual (0,4 mg) la fiecare 5 minute pentru un total de 3 doze, după care trebuie făcută evaluarea necesității de NTG intravenos, dacă nu este contraindicată. (*LOE: C*)
4. NTG intravenos este indicat în primele 48 de ore după UA/NSTEMI pentru tratamentul ischemiei persistente, insuficienței cardiace (IC) sau hipertensiunii arteriale. Decizia de a administra NTG intravenos și doza utilizată nu ar trebui să excludă terapia cu alte intervenții dovedite de reducere a mortalității, cum ar fi beta-blocante sau inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). (*LOE: B*)
5. Terapia cu beta-blocante orale trebuie inițiată în primele 24 de ore pentru pacienții fără contraindicații care nu prezintă una sau mai multe dintre următoarele: (1) semne de IC; (2) dovada unei stări de ieșire scăzută; (3) risc crescut************* pentru șoc cardiogen; sau (4) contraindicație relativă la beta-blocare (interval PR mai mare sau egal cu 0,24 secunde, bloc cardiac de gradul doi sau trei, astm activ sau boală reactivă a căilor respiratorii). (*LOE: B*)
6. La pacienții cu UA/NSTEMI cu ischemie continuă sau frecvent **recurentă** și la care beta-blocantele sunt contraindicate, un -blocant al canalelor de calciu nondihidropiridinic (de exemplu, verapamil sau diltiazem) trebuie administrat ca terapie inițială în absența disfuncției ventriculare stângi (LV) semnificative clinic sau a altor contraindicații. (*LOE: B*)
7. Un inhibitor ECA trebuie administrat pe cale orală în primele 24 de ore la pacienții cu UA/NSTEMI cu congestie pulmonară sau fracție de ejecție VS (FEVS) mai mică sau egală cu 0,40, în absența hipotensiunii (tensiune arterială sistolica mai mică de 100 mm Hg sau mai puțin de 30 mm Hg sub valoarea de bază a medicamentelor cunoscute). *(LOE: A)*
8. Un blocant al receptorilor de angiotensină trebuie administrat - pacienților cu UA/NSTEMI care sunt intoleranți la inhibitorii ECA și care prezintă fie semne clinice sau radiologice de IC sau FEVS mai mici sau egale cu 0,40. (*LOE: A*)
9. Datorită riscurilor crescute de mortalitate, reinfarct, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și ruptură miocardică asociate cu utilizarea lor, tratamentul cu AINS, cu excepția aspirinei, indiferent dacă este vorba de agenți neselectivi sau de ciclooxigenază (COX)-2-selectiv, trebuie întrerupt în momentul în care pacientul prezintă UA/NSTEMI. (*LOE: C*)

Clasa IIa

1. Este rezonabil să se administreze oxigen suplimentar tuturor pacienților cu UA/NSTEMI în primele 6 ore de la prezentare. (*LOE: C*)
2. În absența contradicțiilor cu utilizarea sa, este rezonabil să se administreze sulfat de morfină intravenos la pacienții cu UA/NSTEMI dacă există disconfort toracic ischemic necontrolat în ciuda NTG, cu condiția ca terapie suplimentară să fie utilizată pentru a gestiona ischemia de bază. (*LOE: B*)
3. Este rezonabil să se administreze beta-blocante intravenoase în momentul prezentării pentru hipertensiune arterială la pacienții cu UA/NSTEMI care nu prezintă una sau mai multe dintre următoarele: (1) semne de IC; (2) dovada unei stări de ieșire scăzută; (3) risc crescut * pentru șoc cardiogen; sau (4) contraindicație relativă la beta-blocare (interval PR mai mare sau egal cu 0,24 secunde, bloc cardiac de gradul doi sau trei, astm activ sau boală reactivă a căilor respiratorii). (*LOE: B*)
4. Blocantele orale ale canalelor de calciu nondihidropiridine cu acțiune prelungită sunt rezonabile pentru utilizare la pacienții cu UA/NSTEMI pentru ischemie recurentă în absența contraindicațiilor după ce beta-blocantele și nitrații au fost utilizate pe deplin. (*LOE: C*)
5. Un inhibitor ECA administrat oral în primele 24 de ore de UA/NSTEMI poate fi util la pacienții fără congestie pulmonară sau FEVS mai mică sau egală cu 0,40 în absența hipotensiunii (tensiune arterială sistolica mai mică de 100 mm Hg sau mai puțin de 30 mm Hg sub valoarea inițială) sau a contraindicațiilor cunoscute pentru această clasă. (*LOE: B*)
6. Contrapulsarea pompei cu balon intra-aortic este rezonabilă la pacienții cu UA/NSTEMI pentru ischemia severă care continuă sau recidivează frecvent în ciuda terapiei medicale intensive, pentru instabilitatea hemodinamică la pacienții înainte sau după angiografia coronariană și pentru complicațiile mecanice ale IM. (*LOE: C*)

Clasa III

1. Nitrații nu trebuie administrați la pacienții cu UA/NSTEMI cu tensiune arterială sistolica mai mică de 90 mm Hg sau mai mare sau egală cu 30 mm Hg sub valoarea inițială, bradicardie severă (mai puțin de 50 bătăi/min), tahicardie (mai mult de 100 bătăi/min) în absența IC simptomatică sau infarct ventricular drept. (*LOE: C*)

*************Vârsta mai mare de 70 de ani, tensiune arterială sistolică mai mică de 120 mm Hg, ritm cardiac mai mare de 110 sau mai puțin de 60 de ani, timp crescut de la debutul simptomelor de UA/STEMI.

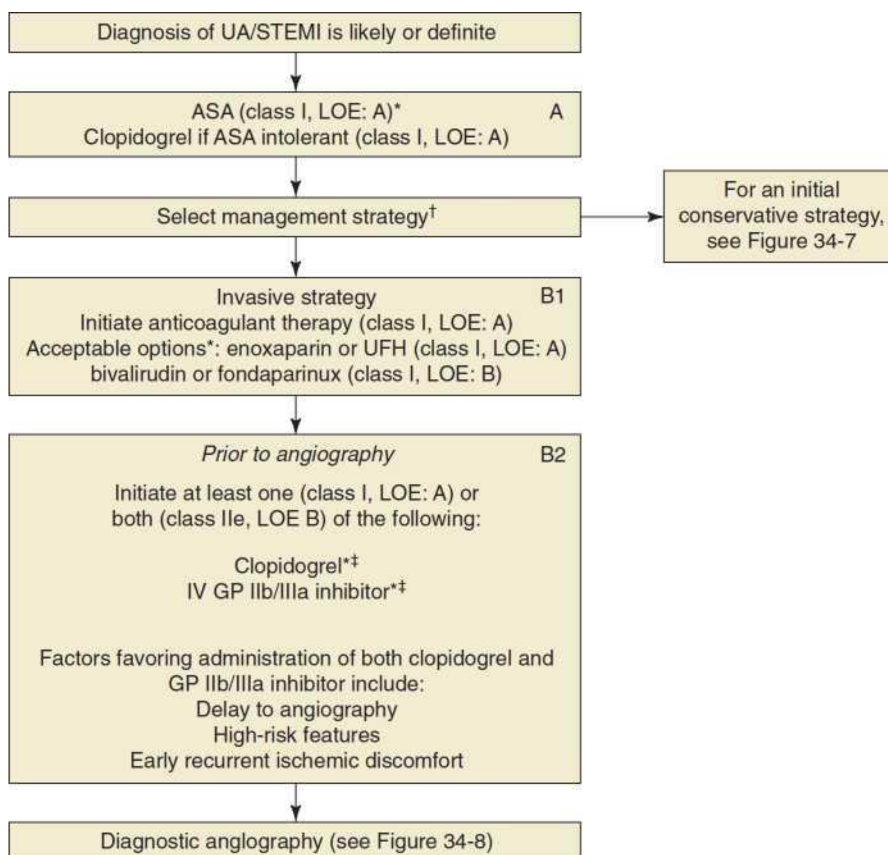


FIGURE 34-3 Algorithm for patients with UA/NSTEMI managed by an initial (early) invasive strategy. ASA, aspirin, GP, glycoprotein, LOE, level of evidence, UFH, unfractionated heparin. *(From Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:e148-e304.)*

34

2. Nitroglicerina sau alți nitrați nu trebuie administrate la pacienții cu UA/NSTEMI care au primit un inhibitor de fosfodiesterază pentru disfuncție erectilă în 24 de ore de la administrarea sildenafilului sau 48 de ore de la administrarea tadalafilului. Timpul potrivit pentru administrarea nitraților după vardenafil nu a fost determinat. *(LOE: C)*
3. Blocantele canalelor de calciu cu dihidropiridină cu eliberare imediată nu trebuie administrate la pacienții cu AU/NSTEMI în absența unui beta-blocant. *(LOE: A)*
4. Poate fi dăunător administrarea intravenoasă de beta-blocante la pacienții cu UA/NSTEMI care au contraindicații pentru beta-blocare, semne de IC sau stare de debit scăzut sau alți factori de risc.†††††††††††† pentru șoc cardiogen *(LOE: A)*
5. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (cu excepția aspirinei), indiferent dacă sunt neselective sau agenți selectivi pentru COX-2, nu trebuie administrate în timpul spitalizării pentru UA/NSTEMI din cauza riscurilor crescute de mortalitate, reinfarct, hipertensiune arterială, IC și ruptură miocardiană asociate cu utilizarea lor. *(LOE: C)*

ALEGEREA STRATEGIEI: CONSERVATOR INITIAL VS INVAZIV PRECOCE

Au apărut două căi generale pentru tratarea pacienților cu UA/NSTEMI: strategia invazivă precoce (Fig. 34-3) și strategia conservatoare inițială (Fig. 34-4).

Strategia conservatoare inițială necesită evaluare invazivă numai cu eșecul simptomatic al terapiei medicale sau alte dovezi obiective de ischemie recurentă sau latentă (adică management „selectiv invaziv”). [31] Pentru pacienții stabilizați, testele de stres neinvazive (bandă de alergare, ecou sau nuclear) sau imagistica coronariană (CTA coronarian multislice) înainte sau la scurt timp după externare sunt apoi utilizate pentru estimarea riscului rezidual ca scăzut, intermediar sau ridicat și pentru a determina necesitatea angiografiei (vezi Fig. 34-4). În absența unor date comparative concludente, selecția testului se poate baza în principal pe caracteristicile pacientului, pe judecata medicului și pe disponibilitatea și expertiza locală.

În schimb, strategia invazivă necesită angiografie de rutină , în general precoce în timpul spitalizării. Strategia invazivă inițială poate fi împărțită în două grupe: pacienți care nu se stabilizează la prezentarea cu terapia medicală inițială și necesită angiografie/revascularizare urgentă din cauza instabilității ischemice/hemodinamice/ritmice în curs și un al doilea grup, mai mare, de pacienți care se stabilizează inițial, dar se crede că beneficiază de intervenție „precoce” (în general, în decurs de 24 de ore)/intervenție/intervenție4. Pentru acest al doilea grup invaziv, au fost studiate două alternative: angiografia mai devreme sau mai întârziată (adică, în, sau după, o fereastră de 12 până la 48 de ore de la internare). Pentru a rezolva acest lucru, studiul ISAR-COOL a randomizat 410 de pacienți la angiografie foarte timpurie (timp median 2,4 ore) sau angiografie întârziată (mediană 86 de ore) în timpul „răcirii” cu terapie medicală intensivă. Angiografia mai devreme a dus la mai puține decese sau IM la 30 de zile (5,9% față de 11,6%; *P* = 0,04). [32] Sunt necesare date suplimentare care să evalueze momentul angiografiei.

††††††††††††Vârsta mai mare de 70 de ani, tensiune arterială sistolică mai mică de 120 mm Hg, ritm cardiac mai mare de 110 sau mai puțin de 60 de ani, timp crescut de la debutul simptomelor de UA/STEMI.

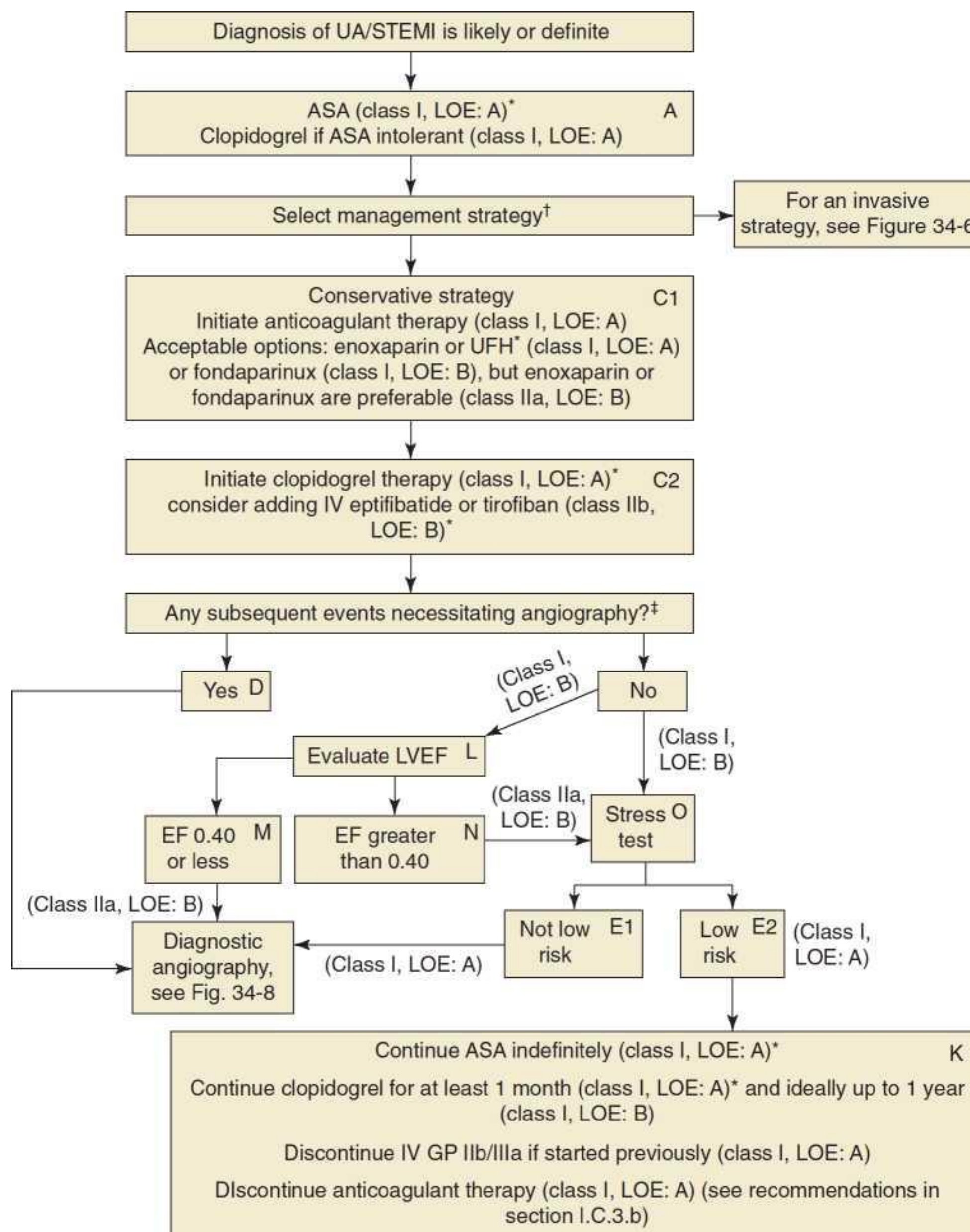


FIGURE 34-4 Algorithm for patients with UA/NSTEMI managed by an initial conservative strategy. ASA, aspirin, GP, glycoprotein, LOE, level of evidence, LVEF, left ventricular ejection fraction, UFH, unfractionated heparin. *(From Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:e148-e304.)*

Meta-analizele anterioare au sugerat că terapia invazivă de rutină produce rezultate clinice mai bune pe termen lung la pacienții cu risc mai mare. [33] În schimb, un studiu relativ recent, ICTUS, a raportat rezultate echivalente (și mai puține MI-uri de biomarkeri) cu terapia invazivă selectivă la pacienții stabilizați, dar pozitivi la troponină. [7, 31] Explicațiile propuse pentru acest rezultat au inclus o terapie medicală mai agresivă (statine, clopidogrel) decât în studiile anterioare, o rată mare de revascularizare în brațul invaziv selectiv (47%), putere limitată pentru rate scăzute de evenimente și numărarea creșterilor minore, discutabile clinic, de troponină ca MI recurente. Rezultate pe termen mai lung (5 ani) din alte două studii randomizate mai mari: RITA-3 [34] și FRISC-II, [35] publicată concomitent cu ICTUS, a favorizat strategia invazivă pentru obiectivul final de deces sau IM nonfatal. O meta-analiză contemporană a 7 studii randomizate, inclusiv ICTUS, continuă să susțină beneficiul pe termen lung al unei strategii invazive precoce, cu un risc relativ de mortalitate de orice cauză de 0,75 (interval de încredere [IC] 95%, 0,63-0,90) și IM recidivant nonfatal de 0,83 (CI, 0,90,72-0,90,90). [6] Cu toate acestea, aceste ghiduri recunosc că o strategie inițial conservatoare (selectiv invazivă) poate fi luată în considerare (Clasa IIb, LOE B) ca o opțiune alternativă de tratament la pacienții stabilizați cu UA/NSTEMI pe baza judecății medicului și a preferinței pacientului. [7]

Spre deosebire de aceste rezultate pentru pacienții cu risc mai mare, pentru cei cu risc mai scăzut, în special femeile cu risc mai scăzut, acumularea de dovezi favorizează o strategie conservatoare inițială. De exemplu, în TACTICS TIMI-18, a existat o reducere a riscului compozit de deces, IM nonfatal sau reinterne pentru UA la femeile cu scoruri de risc TIMI intermediare (3 până la 4) sau ridicate (5 până la 7) supuse unei strategii invazive timpurii care a fost similară cu cea la bărbați. [10] În schimb, femeile cu un scor de risc TIMI scăzut au avut un risc crescut de evenimente (odds ratio [OR], 1,59; 95% CI, 0,69-3,67) cu invaziv versus

TABLE 34-2	Selection of Initial Treatment Strategy: Invasive Versus Conservative Strategy
Preferred Strategy	**Patient Characteristics**
Invasive*	Recurrent angina or ischemia at rest or with low-level activities despite intensive medical therapy Elevated cardiac biomarkers (TnT or TnI) New or presumably new ST-segment depression Signs or symptoms of HF or new or worsening mitral regurgitation High-risk findings from noninvasive testing Hemodynamic instability Sustained ventricular tachycardia PCI within 6 months Prior CABG High-risk score (e.g., TIMI, GRACE) Reduced left ventricular function (LVEF less than 40%)
Conservative	Low-risk score (e.g., TIMI, GRACE) Patient or physician preference in the absence of high-risk features

*The European guideli nes[21] also recognize diabetes and renal dysfunction.
GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; TnI, troponin I; TnT, troponin T.
Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:e148-e304.

34

strategie conservatoare, în timp ce bărbații cu risc scăzut au avut rezultate similare vine cu cele două strategii. În mod similar, femeile cu o troponină T crescută au beneficiat de o strategie invazivă (OR ajustată, 0,47; IC 95%, 0,26-0,83), în timp ce obiectivul principal a fost semnificativ mai frecvent la femeile (dar nu și bărbații) tratate invaziv cu o troponină negativă (OR, 1,46; 95% IC, 95% 8-,2). [10] FRISC-II [35] și RITA- [39], [34] Studiile randomizate au raportat rezultate îmbunătățite cu o strategie invazivă numai la bărbați, dar un procent mare de femei au avut un risc scăzut și nu a fost raportată o evaluare a rezultatelor în funcție de risc sau statutul troponinei. O meta-analiză publicată mai recent susține, de asemenea, recomandarea de a favoriza o abordare conservatoare la femeile cu risc scăzut. [36]

Câteva criterii de luat în considerare în alegerea dintre o strategie invazivă sau conservatoare sunt rezumate în Tabelul 34-2 .

Recomandări selectate:
Strategiile inițiale conservatoare versus strategiile invazive inițiale

Clasa I

1. O strategie invazivă precoce (adică, angiografia cu intenția de a efectua revascularizare) este indicată la pacienții cu UA/NSTEMI care prezintă angină refractară sau instabilitate hemodinamică sau electrică (fără comorbidități sau contraindicații grave la astfel de proceduri). *(LOE: B)*
2. O strategie invazivă precoce (adică, angiografia cu intenția de a efectua revascularizare) este indicată la pacienții stabilizați inițial cu UA/NSTEMI (fără comorbidități grave sau contraindicații la astfel de proceduri) care au un risc crescut de evenimente clinice. *(LOE: A)*
3. La femeile cu trăsături cu risc scăzut, se recomandă o strategie conservatoare. *(LOE: B) (vezi și secțiunea despre* Femei *)*
4. Din cauza numeroaselor posibilități anatomice care ar putea fi responsabile pentru ischemia recurentă, ar trebui să existe un prag scăzut pentru angiografie la pacienții cu bypass arterial post-coronar (CABG) cu UA/NSTEMI. *(LOE: C) (vezi, de asemenea, secțiunea privind* pacienții post-CABG *)*

Clasa IIb

1. La pacienții stabilizați inițial, o strategie inițială conservatoare (adică, selectiv invazivă) poate fi luată în considerare pentru pacienții cu UA/NSTEMI care au un risc crescut de evenimente clinice, inclusiv cei care sunt pozitivi pentru troponină. (*LOE: B*) Decizia de a implementa o strategie inițială conservatoare (vs. invazivă inițială) la acești pacienți poate fi luată ținând cont de preferințele medicului și ale pacientului. (*LOE: C*)
2. O strategie invazivă poate fi rezonabilă la pacienții cu insuficiență renală cronică. (*LOE: C*)

Clasa III

1. O strategie invazivă precoce (adică angiografia cu intenția de a efectua revascularizare) nu este recomandată la pacienții cu durere toracică acută și probabilitate scăzută de SCA. (*LOE: C*)

TERAPIA ANTIplachetare

Trombocitele reprezintă o componentă principală a formării trombilor - după distrugerea plăcii care precipită SCA, iar inhibarea agregării trombocitelor reprezintă un element esențial în terapia UA/NSTEMI.

Aspirină

Aspirina acționează pentru a inhiba ciclooxigenaza (COX)-1 în plăci , pentru a preveni tromboxanul $_{A2}$ formarea și diminuarea agregării plăcilor asociate cu acea cale. Studiile timpurii ale aspirinei în UA/NSTEMI au documentat în mod constant beneficiile și au stabilit aspirina ca element standard al îngrijirii inițiale și cronice. Se administrează doze mai mari pentru inițierea terapiei și după plasarea stentului, urmate de doze mai mici pentru întreținere pe termen lung.

Antagoniști ai glicoproteinei plachetare (GP) IIb/IIIa

Activarea trombocitelor printr-un număr de mecanisme duce la exprimarea receptorilor GP IIb/IIIa pe membranele lor celulare care au afinitate mare pentru fibrinogen. Antagoniștii receptorilor GP IIb/IIIa (inhibitorii) acționează prin ocuparea acestor receptori, prevenind legarea fibrinogenului, prevenind agregarea trombocitară și reducând astfel propagarea trombului. Cei trei antagoniști GP IIb/IIIa aprobați au proprietăți diferite . Abciximab, un fragment de anticorp murin umanizat Fab, are o afinitate puternică la receptor și un timp de înjumătățire

plasmatică scurt, dar un efect farmacodinamic mai prelungit (1 până la 2 zile). Eptifibatida, o heptapeptidă ciclică, și tirofibanul, un mimetic nonpeptidic al fibrinogenului, au o specificitate ridicată a receptorilor, dar timpi de înjumătățire scurt (2 până la 3 ore) și durate scurte ale efectului antiplachetar (4 până la 8 ore).

Eficacitatea inhibitorilor GP IIb/IIIa pentru prevenirea complicațiilor legate de intervenția coronariană percutanată (ICP) a fost documentată în mai multe studii. Cele trei studii cele mai relevante pentru UA/NSTEMI sunt CAPTURE (abciximab), [37] PRISM-PLUS (tirofiban), [38] și PURSUIT (eptifibatidă). [39] Fiecare a prezentat o reducere semnificativă a ratei de IM sau deces în timpul fazei de management medical premergător intervenției și un beneficiu crescut după PCI (fiecare primește o indicație de Clasa I cu o strategie invazivă). În schimb, studiile antagoniste ale GP IIb/IIIa la pacienții cu UA/NSTEMI care nu sunt programați în mod obișnuit să sufere revascularizare coronariană au sugerat un beneficiu mai modest (mai mare în rândul pacienților cu troponine crescute sau modificări ECG) pentru tirofiban și eptifibatidă, [40.] care primesc o indicație de Clasa IIb și nici un beneficiu sau o sugestie de rău pentru abciximab (GUSTO-IV), [41] care primește o clasă III (contraindicație) la pacienții UA/NSTEMI tratați conservator (neinvaziv).

Antagoniști ai receptorilor de adenozin difosfat

Ticlopidina și clopidogrelul sunt antagoniști ai receptorilor P2Y 12 (P2Y12) cuplați cu proteina G purinergică de adenozin difosfat (ADP) aprobați în prezent pentru terapia antiplachetă. Efectele lor plachetare sunt ireversibile, dar durează câteva ore până la zile pentru a obține efectul terapeutic maxim, în funcție de dacă și cât de mare este administrată o doză de încărcare. Datorită unui profil de siguranță mai bun, clopidogrelul este în general preferat.

Studiul CURE a randomizat 12.562 de pacienți cu UA/NSTEMI la clopidogrel (300 mg, apoi 75 mg/zi) sau placebo (plus aspirină) și i-a urmărit timp de 3 până la 12 luni. [42] Moartea cardiovasculară , IM sau accidentul vascular cerebral au apărut la 9,3% dintre pacienții cu clopido grel și 11,5% dintre pacienții cu placebo (risc relativ [RR] 0,80; $P <$ 0,001). Beneficiul a fost observat în toate subgrupurile și a început în câteva ore. S-a observat un mic exces de sângerare, care a crescut la pacienții supuși unei operații de bypass în decurs de 5 zile de la întreruperea tratamentului cu clopidogrel. Cei 2658 de pacienți supuși PCI în cadrul studiului CURE (substudiul PCI-CURE) [43] au experimentat o reducere cu 30% a decesului cardiovascular, IM sau revascularizare urgentă a vasului țintă în 30 de zile de PCI ($P = 0{,}03$) și o reducere cu 31% a decesului cardiovascular sau IM ($P = 0{,}002$). Prin urmare, clopidogrelul este indicat la pacienții cu UA/NSTEMI tratați fie cu o strategie conservatoare, fie cu o strategie invazivă.

Combinația și momentul terapiei antiplachetare

O provocare pentru ghidurile actuale este integrarea studiilor privind antagoniștii GP IIb/IIIa din anii 1990 cu studii mai recente care utilizează clopidogrel și anticoagulante mai noi. Studiul ISAR-REACT-2 a testat dacă pacienții supuși ICP și preîncărcați cu clopidogrel 600 mg cu cel puțin 2 ore înainte de procedură ar obține beneficii suplimentare din terapia cu antagoniști ai receptorilor GP IIb/IIIa cu abciximab, administrată la angiografie . Studiul a randomizat 2022 de pacienți cu UA/NSTEMI la abciximab sau placebo. Punctul final ischemic primar a fost redus de la 11,9% la 8,9% (RR, 0,75; CI, 0,58 0,97; $P = 0{,}03$). Beneficiul a fost limitat la pacienții cu un nivel crescut al troponinei. Astfel, se pare că adăugarea unui antagonist al receptorului GP IIb/IIIa la terapia cu tienopiridină este benefică la pacienții supuși unei strategii invazive cu caracteristici de risc ridicat.

Momentul inițierii clopidogrelului și a inhibitorilor GP IIb/IIIa la pacienții supuși unei evaluări invazive este totuși controversat în prezent. Un argument pentru inițierea „în amonte” înainte de angiografie este că poate avea un beneficiu incremental pentru inhibarea GP IIb/IIIa, inițierea mai devreme oferind beneficii optime. Un argument pentru inițierea întârziată a clopidogrelului până în momentul angiografiei este că pacienții cu CAD avansată care necesită o intervenție chirurgicală bypass sunt expuși la un risc mai mare de sângerare pentru o intervenție chirurgicală precoce sau trebuie să experimenteze o întârziere de 5 până la 7 zile până la intervenția chirurgicală pentru a permite eliminarea efectului antiagregant plachetar, că intravenos (IV) GP IIb/IIIa este suficient de protejat și de terapie cu inhibitor precoce, până la o terapie inhibitoare timpurie și IIIa. Efectul clopidogrelului este întârziat cu câteva ore după administrarea orală. Datele din studiile clinice nu sunt definitive în ceea ce privește strategia care oferă un raport beneficiu-risc mai bun, iar ghidurile actuale permit oricare dintre abordări, ambele fiind utilizate în prezent pe scară largă. Disponibilitatea viitoare a antagoniștilor receptorilor ADP cu acțiune scurtă, rapid reversibile și administrați intravenos (de exemplu, cangrelor) poate permite rezolvarea acestor două abordări divergente. Un alt antagonist oral puternic al receptorului ADP, prasugrelul, a fost supus unor teste clinice favorabile de fază III în comparație cu clopidogrel în UA/NSTEMI și ar putea fi necesar să fie integrat în algoritmii terapeutici în viitorul apropiat. [44]

Liniile directoare specifică în prezent administrarea a cel puțin uneia (Clasa I, LOE A) sau ambelor (Clasa IIa, LOE B) din aceste două clase de agenți antiplachetari înainte de angiografie, atât inhibitorul GP IIb/IIIa din amonte, cât și terapia cu clopidogrel fiind favorizate atunci când există întârzieri la angiografie, risc ridicat.

caracteristici sau disconfort ischemic recurent precoce la **393** de pacienți tratați invaziv (vezi Fig. 34-3). La pacienții tratați conservator, se recomandă clopidogrel precoce (Clasa I, LOE B), luând în considerare adăugarea de eptifibatidă sau tirofiban (Clasa IIb, LOE B) la cei cu caracteristici cu risc crescut (de exemplu, creșterea troponinei, modificări ECG, ischemie recurentă) (vezi Fig. 34-4).

Recomandări selectate: Terapia antiplachetă timpurie

Clasa I

1. Aspirina trebuie administrată la pacienții cu UA/NSTEMI cât mai curând posibil după prezentarea la spital și continuată pe termen nelimitat la pacienții despre care se știe că sunt intoleranti la acel medicament *(LOE: A)* (vezi Fig. 34-3 și 34-4 , caseta A).
2. Clopidogrel (doza de încărcare urmată de doza zilnică de întreținere)‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡ trebuie administrat la pacienții cu UA/NSTEMI care nu pot lua aspirină din cauza hipersensibilității sau a intoleranței gastrointestinale majore (*LOE: A*) (vezi Figurile 34-3 și 34-4 , caseta A).
3. La pacienții cu UA/NSTEMI cu antecedente de sângerare gastrointestinală, când AAS și clopidogrelul sunt administrate - singure sau în asociere, medicamentele pentru a minimiza riscul de sângerare gastrointestinală recurentă (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni) trebuie prescrise concomitent. *(LOE: B)*
4. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie invazivă inițială, terapia antiplachetă în plus față de aspirină trebuie inițiată înainte de angiografia diagnostică (în amonte) fie cu clopidogrel (doză de încărcare urmată de doza zilnică de întreținere) * fie cu un inhibitor IV GP IIb/IIIa *(LOE: A)* (vezi Fig. 34-3).

   Abciximab ca opțiune pentru terapia GP IIb/IIIa în amonte este indicat numai dacă nu există o întârziere apreciabilă a angiografiei și este probabil să fie efectuată PCI; în caz contrar, eptifibatida IV sau tirofibanul este inhibitorul GP IIb/IIIa preferat. (*LOE: B*)
5. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie inițială conservatoare (adică, neinvazivă), clopidogrelul (doza de încărcare urmată de doza zilnică de întreținere) * trebuie adăugat la aspirina și terapia anticoagulantă cât mai curând posibil după internare și administrat timp de cel puțin 1 lună (*LOE: A*) și, în mod ideal, până la 1 an *(LOE:* Fig . 3 , B).
6. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie conservativă inițială, dacă apar ulterior simptome recurente, ischemie, IC sau aritmii grave, trebuie efectuată angiografia diagnostică (*LOE: A*) (vezi Fig. 34-4 , caseta D). Fie un inhibitor IV GP IIb/IIIa (eptifibatidă sau tirofiban; *LOE: A*) sau clopidogrel (doză de încărcare urmată de doza zilnică de întreținere; *LOE: A*) * trebuie adăugat la aspirina și terapia anticoagulantă înainte de angiografia diagnostică (în amonte). *(LOE: C)*

Clasa IIa

1. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie conservatoare inițială și care prezintă disconfort ischemic recurent cu clopidogrel, aspirină și terapie anticoagulantă, este rezonabil să se adauge un antagonist GP IIb/IIIa înainte de angiografia diagnostică. (*LOE: C*)

‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡Studiile randomizate care au stabilit eficacitatea acestuia și au furnizat date despre riscurile de sângerare au utilizat o doză de încărcare de 300 mg pe cale orală, urmată de o doză orală zilnică de 75 mg. Dozele de încărcare orală mai mari, cum ar fi 600 sau 900 mg de clopidogrel, pot inhiba mai rapid agregarea trombocitară și pot atinge un nivel absolut mai ridicat de inhibare a agregării plachetare, dar eficacitatea aditivă și siguranța dozelor de încărcare orală mai mari nu au fost stabilite riguros.

2. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie invazivă inițială, este rezonabil să se inițieze terapia antiplacă cu ambele clopidogrel (doza de încărcare urmată de doza zilnică de întreținere)§§§§§§§§§§§§ și un inhibitor IV GP IIb/ IIla *(LOE: B)L*

   Abciximab ca opțiune pentru terapia GP IIb/IIIa în amonte este indicat numai dacă nu există o întârziere apreciabilă a angiografiei și este probabil să fie efectuată PCI; în caz contrar, eptifibatida IV sau tirofibanul este alegerea preferată a unui inhibitor GP IIb/IIIa. (*LOE: B*)
3. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie invazivă inițială, este rezonabil să se omite administrarea în amonte a unui antagonist IV GP IIb/IIIa înainte de angiografia diagnostică dacă bivalirudina este selectată ca anticoagulant și s-au administrat cel puțin 300 mg clopidogrel cu cel puțin 6 ore mai devreme. *(LOE: B)*

Clasa IIb

34 Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie inițială conservatoare (adică, neinvazivă), ar putea fi rezonabil să se adauge eptifibatidă sau tirofiban la terapia anticoagulantă și antiplachetă orală. *(LOE: B)* (vezi Fig. 34-4 , caseta C2)

Clasa III

Abciximab nu trebuie administrat la pacienții la care PCI nu este planificată. *(LOE: A)*

TERAPIA ANTICOAGULANTA

Terapia anticoagulantă este o parte esențială a managementului SCA . O combinație a unui anticoagulant împreună cu aspirină și un agent antiagregant suplimentar s-a dovedit a fi cel mai eficient regim terapeutic. Două anticoagulante mai noi, bivalirudină și fondaparinux, au devenit disponibile de când au fost scrise ghidurile anterioare și au fost integrate în algoritmii de tratament actuali împreună cu HNF și HBPM (vezi Figurile 34-3 și 34-4).

Heparină nefracționată

UFH potențează acțiunea antitrombinei circulante, care inactivează trombina, factorul IXa și factorul Xa, prevenind propagarea trombului. O bază de date relativ mică de studii randomizate mai vechi formează baza de dovezi pentru beneficiile HNF în UA/NSTEMI. [45] Aceste date sugerează o reducere a evenimentelor ischemice precoce pe termen scurt, dar reactivarea trombozei („rebound”) apare adesea după întreruperea tratamentului. Avantajele HNF includ experiența clinică largă, reversibilitatea sa rapidă, eliminarea în mare parte non-renală și capacitatea de a titra intensitatea terapiei prin măsurarea timpului de tromboplastină activată (aPTT).

Heparină cu greutate moleculară mică

Preparatele HBPM sunt îmbogățite pentru lanțuri cu mai puțin de 18 unități de pentazaharidă, care inactivează factorul Xa, dar nu trombina. Prin urmare, au o activitate anti-Xa mai mare și o activitate antitrombină mai mică decât UFH. Comparativ cu HNF, HBPM a scăzut legarea de proteinele plasmatice și celulele endoteliale și clearance-ul independent de doză, cu un timp de înjumătățire mai lung. Acest lucru are ca rezultat o anticoagulare mai previzibilă și susținută cu administrare subcutanată (SC) o dată sau de două ori pe zi, fără a fi necesară monitorizarea de laborator. Diferențele dintre preparatele cu HBPM sugerează ca fiecare să fie tratat ca o entitate terapeutică separată. Studiile cu dalteparină și nadroparină au raportat rate similare de deces sau infarct miocardic nefatal comparativ cu HNF, în timp ce enoxaparina a fost favorizată față de HNF în cinci din șase studii, determinate în principal de o reducere a IM nonfatal. Meta-analiză a celor mai mari două studii, în primul rând neinvazive, de enoxaparină versus HNF în UA/NSTEMI a raportat o reducere relativă de 20% a decesului/evenimentelor ischemice. [46] Cu toate acestea, cu o strategie invazivă timpurie, rezultatele cu HNF și HBPM au fost similare. [47] Mai multe studii au demonstrat că HBPM (enoxaparina) poate fi utilizată în combinație cu terapia cu inhibitori ai GP IIb/IIIa, cu rezultate favorabile la pacienții cu SCA. [47, 48] Pe baza acestor dovezi, enoxaparina (sau fondaparinux) este preferată în ghidurile pentru HNF (Clasa IIa) la pacienții tratați cu o strategie conservatoare inițială, cu excepția cazului în care operația de bypass este programată în 24 de ore.

Inhibitori direcți de trombină

Hirudina, prototipul inhibitorului direct de trombină, a fost studiată pe larg, dar cu rezultate mixte, inclusiv sângerare în exces la doze mai mari. Mai recent, a fost dezvoltată și testată bivalirudin, un analog sintetic al hirudinei care se leagă reversibil de trombină și inhibă trombina legată de cheag. Bivalirudina a fost studiată în studiul ACUITY la 13.819 pacienți cu UA/NSTEMI tratați cu o strategie invazivă [15] comparându-l cu o heparină (HNF sau enoxaparină), cu sau fără inhibarea GP IIb/IIIa în amonte, într-un design factorial 2 x 2 randomizat, dar deschis. Bivalirudina comparativ cu o heparină a dat rate neinferioare de evenimente ischemice la 30 de zile (7,7% vs. 7,3%), sângerări majore (5,3% vs. 5,7%) și rezultate clinice nete (11,8% vs. 11,7%) atunci când a fost administrată cu un inhibitor GP IIb/IIIa. Bivalirudină fără un inhibitor GP IIb/IIIa a dus la rate comparabile de evenimente ischemice (7,0% față de 7,3%) ca heparină plus un inhibitor GP IIb/IIIa în subgrupul de pacienți care au primit o tienopiridină (în primul rând clopidogrel) înainte de angiografie, PCI sau ambele, și a dus la o rată mai scăzută. În schimb, a fost inferior la pacienții care nu au primit cel puțin 300 mg de clopidogrel cu cel puțin 6 ore înainte de angiografie (9,1% vs. 7,1%; RR, 1,29; CI, 1,03 1,63, *P* pentru interacțiune = 0,054) (Fig. 34-5). Astfel, ghidurile indică faptul că o strategie de anticoagulare pe bază de bivalirudină este utilă la pacienții cu UA/NSTEMI supuși unei strategii invazive dacă tratamentul concomitent este administrat cu un inhibitor GP IIb/IIIa sau clopidogrel, administrat cu cel puțin 6 ore înainte de angiografie. Deoarece bivalirudina este eliminată renal, este necesară ajustarea dozei în cazul insuficienței renale.

Inhibitori ai factorului Xa

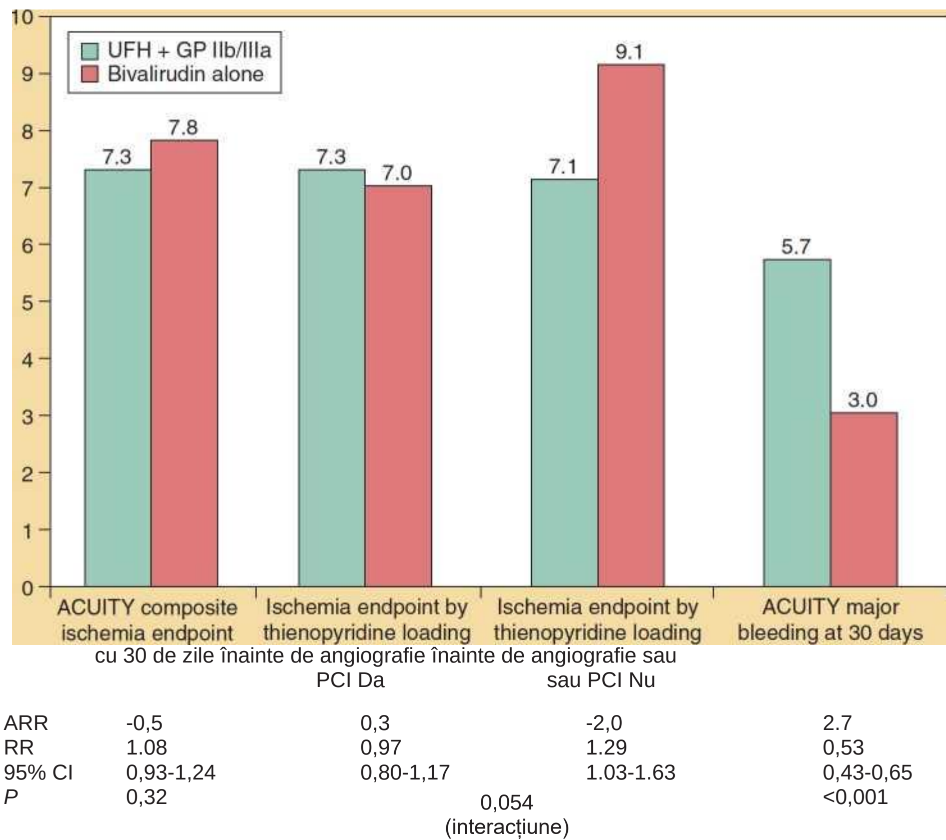
Inhibitorii factorului Xa acționează proximal în cascada de coagulare pentru a suprima generarea de trombine prin inhibarea efectelor multiplicatoare ale reacțiilor din aval. Inhibitorii factorului Xa nu acționează împotriva trombinei formate. De la versiunea anterioară a ghidurilor, fondaparinux, inhibitorul factorului pentazaharidic Xa, a fost dezvoltat și testat ca anticoagulant în SCA. Fondaparinux demonstrează un clearance renal lent și independent de doză, permițându-i să fie administrat ca doză fixă, o dată pe zi, subcutanat, fără monitorizare de laborator. Fondaparinux (2,5 mg SC pe zi) a fost testat de investigatorii OASIS-5 în comparație cu enoxaparina (1 mg/kg SC de două ori pe zi) la 20.078 de pacienți cu UA/NSTEMI într-un studiu randomizat, dublu-orb. [14] Rezultatul primar al decesului, IM sau ischemiei refractare la 9 zile a fost similar (neinferior) cu fondaparinux (5,8% vs. 5,7%) cu rate mai scăzute de sângerare majoră (2,2% vs. 4,1%, $P < 0{,}001$) (Fig. 34-6). Urmărirea mai lungă a favorizat grupul cu fondaparinux, incluzând rate mai scăzute de deces la 6 luni (5,8% față de 6,5%) și deces, IM sau accident vascular cerebral (11,3% față de 12,5%).

O observație timpurie în OASIS-5 a fost o rată crescută de tromboză legată de cateter, care a condus la o modificare a protocolului care permite utilizarea HNF deschisă la

---

§§§§§§§§§§§§Studiile randomizate care au stabilit eficacitatea acestuia și au furnizat date despre riscurile de sângerare au utilizat o doză de încărcare de 300 mg pe cale orală, urmată de o doză orală zilnică de 75 mg. Dozele de încărcare orală mai mari, cum ar fi 600 sau 900 mg de clopidogrel, pot inhiba mai rapid agregarea trombocitară și pot atinge un nivel absolut mai ridicat de inhibare a agregării plachetare, dar eficacitatea aditivă și siguranța dozelor de încărcare orală mai mari nu au fost stabilite riguros.

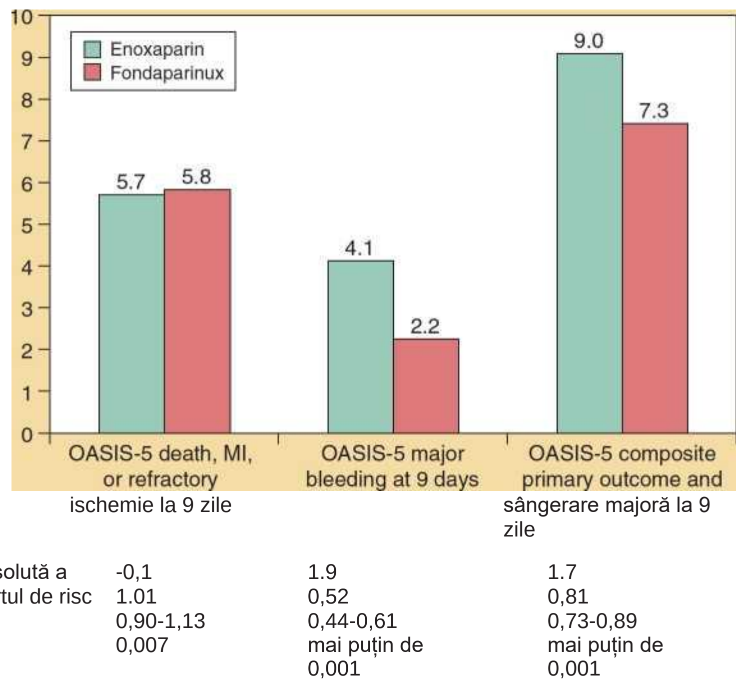
^Factorii care favorizează administrarea atât a clopidogrelului, cât și a unui inhibitor GP IIb/IIIa includ: întârzierea angiografiei, caracteristici cu risc ridicat și disconfort ischemic recurent precoce.



cu 30 de zile înainte de angiografie înainte de angiografie sau
PCI Da sau PCI Nu

ARR	-0,5	0,3	-2,0	2.7
RR	1.08	0,97	1.29	0,53
95% CI	0,93-1,24	0,80-1,17	1.03-1.63	0,43-0,65
P	0,32	0,054 (interacțiune)		<0,001

FIGURA 34-5 ACUITATE Studiază rezultatele compozite ischemice și hemoragice la 30 de zile. *(De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST; Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2o07;116:e3044.)*



ischemie la 9 zile sângerare majoră la 9 zile

Reducere absolută a riscului	-0,1	1.9	1.7
Raportul de risc	1.01	0,52	0,81
95% CI	0,90-1,13	0,44-0,61	0,73-0,89
Valoarea *P*	0,007	mai puțin de 0,001	mai puțin de 0,001

FIGURA 34-6 OASIS-5 Studiază riscurile cumulate de evenimente ischemice și hemoragice la 9 zile. *(Din Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST; Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulație 2007;116;116;*

 la discreția investigatorului mai târziu în studiu pentru pacienții supuși angiografiei. Preocupări suplimentare cu privire la utilitatea fondaparinuxului cu o abordare invazivă au fost ridicate de performanța sa inferioară la pacienții cu STEMI supuși PCI primară în studiul OASIS-6. [49] Astfel, o antitrombină (de exemplu, HNF, 50-60 U/kg IV) este recomandată dacă fondaparinux a fost ales ca anticoagulant și pacientul supus angiografiei/ICP.

Spre deosebire de utilizarea sa confuză pentru o strategie invazivă, fondaparinux pare să reprezinte o strategie anticoagulantă preferată la cei cu risc mai mare de sângerare gestionați cu o strategie non-invazivă, pentru care ghidurile oferă o indicație de Clasa I (LOE B). Ghidurile oferă, de asemenea, o preferință de clasă IIa (LOE B) fondaparinuxului (și enoxaparinei) față de HNF în general pentru pacienții tratați cu o strategie conservatoare inițială, cu excepția cazului în care operația de bypass este programată în 24 de ore.

Recomandări selectate:
34 **Terapia anticoagulantă**

Clasa I

Terapia anticoagulantă trebuie adăugată la terapia antiplachetă la pacienții cu UA/NSTEMI cât mai curând posibil după prezentare.

1. Pentru pacienții la care este selectată o strategie invazivă, regimurile cu eficacitate stabilită la *LOE: A* includ enoxaparina și HNF (vezi Fig. 34-3 , caseta B1), iar cele cu eficacitate stabilită la *LOE: B* includ bivalirudin și fondaparinux (vezi Fig. 34-3 , caseta B1).
2. Pentru pacienții la care este selectată o strategie conservatoare inițială, regimuri care utilizează fie enoxaparină************** sau HNF (*LOE: A*) sau fondaparinux (*LOE: B*) au stabilit eficacitatea (vezi Fig. 34-4 , caseta C1). * A se vedea, de asemenea, recomandarea de clasa IIa de mai jos.
3. La pacienții la care este selectată o strategie conservatoare inițială și care au un risc crescut de sângerare, fondaparinux este de preferat (*LOE: A*) (vezi Fig. 34-4 , caseta C1).

Clasa IIa

Pentru pacienții cu UA/NSTEMI la care este selectată o strategie conservatoare inițială, enoxaparina * sau fondaparinux-ul este de preferat ca terapie anticoagulantă cu HNF, cu excepția cazului în care intervenția chirurgicală CABG este planificată în 24 de ore. *(LOE: B)*

REEVASCULARIZARE CORONARĂ

Revascularizarea coronariană cu PCI sau CABG este efectuată cu intenția de a îmbunătăți prognosticul, ameliorarea simptomelor, prevenirea complicațiilor ischemice și creșterea capacității funcționale. Indicațiile și criteriile de selecție pentru revascularizarea prin PCI sau CABG în UA/NSTEMI sunt în general similare cu cele pentru pacienții cu angină stabilă, așa cum sunt detaliate în ghidurile pentru angina pectorală cronică stabilă și PCI, ambele actualizate recent. [50,51] În ultimii ani, rezultatele PCI s-au îmbunătățit odată cu utilizarea stenturilor, inclusiv stenturile cu eliberare de medicamente, tehnologiile asociate îmbunătățite și utilizarea -regimurilor antiplachetare și anticoagulante îmbunătățite. În mod similar, tehnicile chirurgicale și rezultatele s-au îmbunătățit. Ratele de succes publicate la pacienții cu UA/NSTEMI sunt ridicate cu abordările contemporane cu ambele modalități. Un registru din New York al pacienților revascularizați în anii 1990 a raportat rate mai scăzute de mortalitate pe termen lung ajustate în cinci subseturi anatomice avansate cu CABG comparativ cu PCI. [52] Comparațiile randomizate recente ale PCI și CABG, totuși, au raportat rate de supraviețuire comparabile (de exemplu, studiile AWESOME și ARTS). [53,54] O meta-analiză a patru studii de CABG versus PCI cu stenting fără metal pentru boala multivasală între 1995 și 2000 nu a raportat, în mod similar, nicio diferență în ceea ce privește decesul, IM și accidentul vascular cerebral sau numai decesul. [55]

Atât PCI cât și CABG au evoluat în ultimii câțiva ani și niciun studiu publicat nu reflectă în mod adecvat tehnicile de intervenție actuale. Stenturile cu eluție medicamentoasă prezintă un risc ușor mai mare de tromboză tardivă a stentului, dar fără un impact negativ asupra evenimentelor ischemice generale. [56] Având în vedere experiența totală până în prezent, este rezonabil să se considere CABG ca o strategie de revascularizare preferată pentru majoritatea pacienților cu boală cu trei vase, mai ales dacă implică artera coronariană descendentă anterioară stângă proximală (LAD) și pentru pacienții cu boală multivasală și diabet zaharat sau disfuncție VS (Fig. 34-7). Cu toate acestea, în timp ce se așteaptă informații suplimentare din studiile clinice, pare neînțelept să se refuze PCI contemporane pacienților individuali din unele dintre aceste subseturi (de exemplu, diabetici cu CAD mai puțin severă).

Recomandări alese: Revascularizare coronariană

A. Intervenție coronariană percutanată

Clasa I

1. O strategie PCI invazivă precoce este indicată pentru pacienții cu UA/NSTEMI care nu au comorbiditate gravă și care au leziuni coronariene susceptibile de PCI și oricare dintre caracteristicile cu risc ridicat.
2. Intervenția coronariană percutanată (sau CABG) este recomandată pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu CAD cu unul sau două vase, cu sau fără BC proximală anterior descendentă stângă semnificativă, dar cu o zonă mare de miocard viabil și criterii de risc ridicat la testele neinvazive. (*LOE: B*)
3. Intervenția coronariană percutanată (sau CABG) este recomandată pacienților cu UA/NSTEMI cu boală coronariană multivasală cu anatomie coronariană adecvată, cu funcție normală a VS și fără diabet zaharat. (*LOE: A*)
4. Un inhibitor trombocitar intravenos GP IIb/IIIa este, în general, -recomandat la pacienții cu UA/NSTEMI supuși PCI *(LOE: A)* (vezi Figurile 34-3 și 34-4).

Clasa IIa

1. Intervenția coronariană percutanată este rezonabilă pentru leziunile de grefă de venă safenă focală (SVG) sau stenoze multiple la pacienții cu UA/NSTEMI care urmează terapie medicală și care sunt candidati slabi pentru intervenția chirurgicală reoperatorie. *(LOE: C)*
2. Intervenția coronariană percutanată (sau CABG) este rezonabilă pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu CAD cu unul sau două vase, cu sau fără BC proximal descendent anterior stâng, dar cu o zonă moderată de miocard viabil și ischemie la testele neinvazive. (*LOE: B*)
3. Intervenția coronariană percutanată (sau CABG) poate fi benefică în comparație cu terapia medicală pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu boală cu un singur vas cu CAD semnificativ proximal descendent anterior stâng. (*LOE: B*)
4. Utilizarea PCI este rezonabilă la pacienții cu UA/NSTEMI cu CAD principal stâng semnificativ (mai mare de 50% stenoză cu diametru) care sunt candidați pentru revascularizare, dar nu sunt eligibili pentru CABG sau care necesită intervenție urgentă la angiografie pentru instabilitate hemodinamică . (*LOE: B*)

Clasa IIb

1. În absența unor caracteristici cu risc ridicat asociate cu UA/NSTEMI, PCI poate fi luată în considerare la pacienții cu CAD cu un singur vas sau mai multe vase care urmează tratament medical și care au una sau mai multe leziuni care urmează să fie dilatate cu o probabilitate redusă de succes. (*LOE: B*)

**************Sunt disponibile date limitate pentru utilizarea altor HBPM (de exemplu, dalteparină) în UA/NSTEMI.

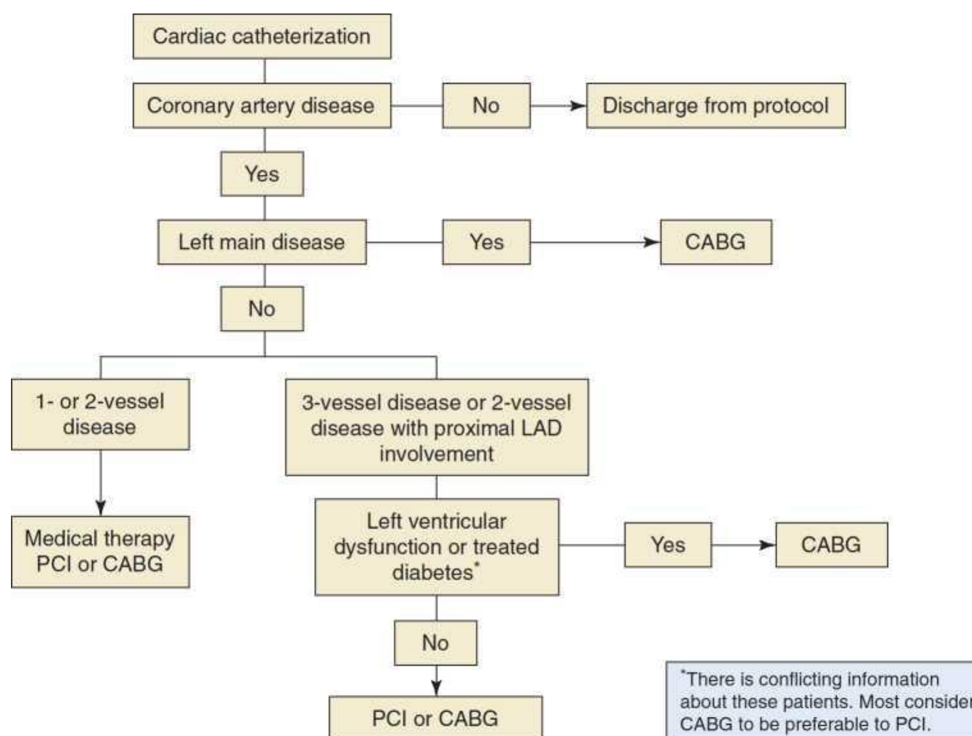


FIGURE 34-7 Selection of revascularization strategy in UA/NSTEMI. *(From Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:e148-e304.)*

2. Intervenția coronariană percutanată poate fi luată în considerare pentru pacienții cu UA/NSTEMI care urmează terapie medicală care au boală cu două sau trei vase, CAD semnificativ proximal descendent anterior stâng și diabet tratat sau funcție anormală a VS, cu anatomie adecvată pentru terapia pe bază de cateter. *(LOE: B)*

Clasa III

1. Intervenția coronariană percutanată (sau CABG) nu este recomandată pentru pacienții cu CAD cu unul sau două vase fără BC proximală anterior descendentă stângă semnificativă, fără simptome actuale sau simptome care este puțin probabil să se datoreze ischemiei miocardice și care nu prezintă ischemie la testarea neinvazivă. *(LOE: C)*
2. În absența unor caracteristici cu risc ridicat asociate cu UA/NSTEMI, PCI nu este recomandată pentru pacienții cu UA/NSTEMI care au CAD cu un singur vas sau multisel și nici un studiu de terapie medicală sau care au una sau mai multe dintre următoarele:
   a. Doar o mică zonă de miocard este în pericol. *(LOE: C)*
   b. Toate leziunile sau leziunea vinovată să fie dilatate cu morfologie care transmite o probabilitate scăzută de succes. (*LOE: C*)
   c. Un risc ridicat de morbiditate sau mortalitate legată de procedură . (*LOE: C*)
   d. Boală nesemnificativă (sub 50% stenoză coronariană). (*LOE: C*)
   e. CAD principal stânga semnificativ și candidatura pentru CABG. (*LOE: B*)
3. Nu este indicată o strategie PCI la pacienții stabili cu artere coronariene legate de infarct ocluzie persistent după NSTEMI. (*LOE: B*)

B. Grefă de bypass arterial coronarian (CABG)

Clasa I

1. Chirurgia de bypass a arterei coronare este recomandată pacienților cu UA/NSTEMI cu BC principal stânga semnificativă (mai mare de 50% stenoză). *(LOE: A)*
2. Chirurgia de bypass a arterei coronare este recomandată pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu boală a trei vase; beneficiul de supraviețuire este mai mare la pacienții cu funcție anormală a VS (FEVS mai mică de 0,50). *(LOE: A)*
3. Chirurgia de grefă a arterei coronariene este recomandată pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu boală a două vase cu CAD semnificativ proximal descendent anterior stâng și fie funcție anormală a VS (FEVS mai mică de 0,50) fie ischemie la testarea neinvazivă. (*LOE: A*)
4. Chirurgia de bypass a arterei coronare este recomandată pacienților cu UA/NSTEMI la care revascularizarea percutanată nu este optimă sau posibilă și care au ischemie în curs care nu răspunde la terapia maximă nechirurgicală. (*LOE: B*)
5. Chirurgia de grefă a arterei coronariene (sau PCI) este recomandată - pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu CAD cu unul sau două vase cu sau fără BC proximală anterior descendentă stângă semnificativă, dar cu o zonă mare de miocard viabil și criterii de risc ridicat la testele neinvazive. (*LOE: B*)
6. Chirurgia bypass-ului coronarian (sau PCI) este recomandată - pacienților cu UA/NSTEMI cu boală coronariană multivasală cu anatomie coronariană adecvată, cu funcție normală a VS și fără diabet zaharat. (*LOE: A*)

Clasa IIa

1. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI și boală multivasală, CABG cu utilizarea arterelor mamare interne poate fi benefică față de PCI la pacienții tratați pentru diabet. (*LOE: B*)
2. Este rezonabil să se efectueze CABG cu artera mamară internă pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu boală multivasală și diabet zaharat tratat. (*LOE: B*)
3. Repetarea CABG este rezonabilă pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu stenoze multiple SVG, mai ales când există

stenoză semnificativă a unei grefe care alimentează artera coronară LAD. *(LOE: C)*

4. Chirurgia de grefă a arterei coronariene (sau PCI) este rezonabilă pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu CAD cu unul sau două vase, cu sau fără CAD proximală anterior descendentă stângă semnificativă, dar cu o zonă moderată de miocard viabil și ischemie la testele neinvazive. *(LOE: B)*
5. Chirurgia de grefă a arterei coronariene (sau PCI) poate fi benefică în comparație cu terapia medicală pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu boală a unui singur vas cu CAD semnificativ proximal descendent anterior stâng. (*LOE: B*)
6. Chirurgia de bypass a arterei coronare (sau PCI cu stent) este rezonabilă pentru pacienții cu boală multivasală și ischemie miocardică simptomatică. *(LOE: B)*

Clasa IIb

Chirurgia de bypass a arterei coronare poate fi luată în considerare la pacienții cu UA/NSTEMI care au boală cu unul sau două vase care nu implică LAD proximală cu o zonă modestă de miocard ischemic atunci când revascularizarea percutană nu este optimă sau posibilă. (Dacă există o zonă mare de miocard viabil și criterii de risc ridicat la testarea neinvazivă, această recomandare devine o recomandare de clasa I.) *(LOE: B)*

34

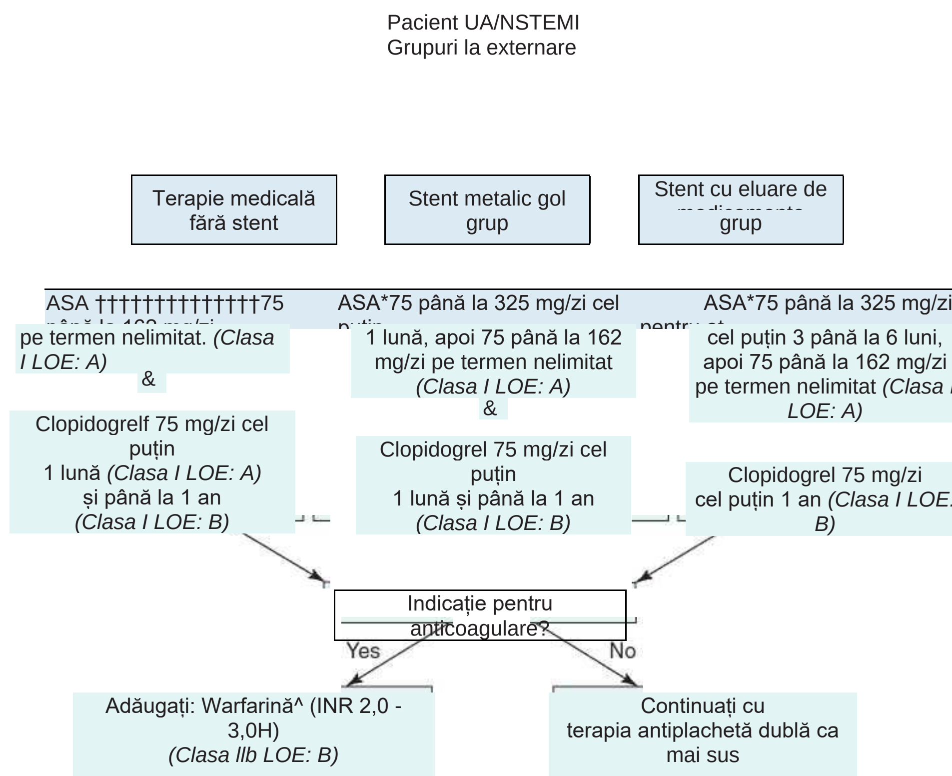
Clasa III

Chirurgia de grefă a arterei coronariene (sau PCI) nu este recomandată pentru pacienții cu CAD cu unul sau două vase fără CAD proximal anterior descendent stâng, fără simptome actuale sau simptome care este puțin probabil să se datoreze ischemiei miocardice și care nu prezintă ischemie la testarea neinvazivă. *(LOE: C)*

ÎNGRIJIRI SPITALARE Târzie, EXTRARARE ȘI EXTRARARE POSTSPITALIALĂ

Principii generale și obiective de îngrijire

Cele două obiective principale în pregătirea pentru externarea din spital sunt următoarele: (1) pregătirea pacientului pentru a reveni la activitatea cât mai aproape normală posibil; și (2) să folosească evenimentul acut ca o oportunitate de predare pentru a sublinia modificările adecvate ale stilului de viață și reducerea agresivă a factorilor de risc. O echipă multidisciplinară de asistență medicală este ideală pentru a îndeplini aceste obiective. Medicamentele orale antiischemice, antiplachetare și preventive secundare utilizate în faza neintensivă a spitalizării sunt, în general, continuate după externare (Fig. 34-8 ; Tabelul 34-3). Eforturile educaționale ar trebui să se concentreze



††††††††††††††Pentru pacienții alergici la aspirină (ASA), utilizați clopidogrel în monoterapie (pe termen nelimitat) sau încercați desensibilizarea cu aspirină.
f Pentru pacienții alergici la clopidogrel, utilizați ticlopidină, 250 mg PO bid.
t Întrerupeți administrarea clopidogrel la 1 lună după implantarea unui stent metalic, la 3 luni după un stent sirolimus și la 6 luni după un stent cu paclitaxel, din cauza riscului potențial crescut de sângerare cu warfarină și doi agenți antiplachetari. Continuați ASA pe termen nelimitat și warfarina pe termen mai lung, așa cum este indicat pentru afecțiuni specifice, cum ar fi fibrilația atrială; tromb VS; embolii cerebrale, venoase sau pulmonare.
Un INR de 2,0 până la 3,0 este acceptabil cu un control strict, dar limita inferioară a acestui interval este de preferat atunci când se administrează cu AAS și clopidogrel, în special la pacienții în vârstă și cei cu alți factori de risc pentru sângerare.
d indică ziua; INR, raport internațional normalizat.

FIGURA 34-8 Terapia antitrombotică pe termen lung după UA/NSTEMI. *(De la Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;186:e3044.*

TABLE 34—3 Medication Used for Stabilized Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevated Myocardial Infarction Patients

Anti-Ischemic and Antithrombotic/Antiplatelet Agents	Drug Action	Class/Level of Evidence
Aspirin	Antiplatelet	I/A
Clopidogrel* or ticlopidine	Antiplatelet when aspirin is contraindicated	I/A
Beta blockers	Anti-ischemic	I/B
ACEI	EF less than 0.40 or HF EF greater than 0.40	I/A IIa/A
Nitrates	Antianginal	I/C for ischemic symptoms
Calcium antagonists (short-acting dihydropyridine antagonists should be avoided)	Antianginal	I for ischemic symptoms; when beta blockers are not successful (B) or contraindicated, or cause unacceptable side effects (C)
Dipyridamole	Antiplatelet	III/A
Agents for Secondary Prevention and Other Indications	**Risk Factors**	**Class/Level of Evidence**
HMG-CoA reductase inhibitors	LDL cholesterol >100 mg/dL LDL cholesterol >70 mg/dL	I/A Ia/A
Fibrates	HDL cholesterol <40 mg/dL	IIa/B
Niacin	HDL cholesterol <40 mg/dL	IIa/B
Niacin or fibrate	Triglycerides 200 mg/dL	IIa/B
Antidepressant	Treatment of depression	IIb/B
Treatment of hypertension	Blood pressure higher than 140/90 mm Hg or higher than 130/80 mm Hg if kidney disease or diabetes present	I/A
Hormone therapy (initiation)[+]	Postmenopausal state	III/A
Treatment of diabetes	HbA_{1c} greater than 7%	I/B
Hormone therapy (initiation)[+]	Postmenopausal state	III/B
COX-2 inhibitor or NSAID	Chronic pain	IIa/C IIb/C or III/C
Vitamins C, E, beta-carotene; folic acid, B_6, B_{12}	Antioxidant effect; homocysteine lowering	III/A

*Preferred to ticlopidine.

[+]For risk reduction of coronary artery disease.

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; CHF, congestive heart failure; HMG-CoA, hydroxymethylglutaryl coenzyme A; INR, international normalized ratio.

From Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2007;116:e148-e304.

privind înțelegerea și țintele pentru colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL)-C și colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare (HDL)-C, tensiunea arterială, diabetul zaharat, dieta și gestionarea greutății. [20, 57]

Terapia orală antiplachetă

Aspirina trebuie administrată în doze de întreținere (75 162 mg pe zi) pe termen nelimitat la toți pacienții cu UA/NSTEMI fără contraindicații. Se recomandă doze mai mari (162-365 mg pe zi) timp de 1 lună (stenturi metalice goale) sau 3 până la 6 luni (stenturi cu eliberare de medicamente) după PCI cu stentare. Blocarea receptorului ADP a jucat un rol critic în reducerea riscului de tromboză a stentului, precum și a riscului de evenimente ischemice incidente după terapia medicală pentru UA/NSTEMI, așa cum a fost rezumat mai devreme în secțiunea privind terapia antiplachetă. Conștientizarea crescută a evenimentelor trombotice tardive (la > 3-6 luni), despre care se crede că sunt asociate cu endotelizarea întârziată a stenturilor cu eluție medicamentoasă, și observarea riscului crescut de evenimente trombotice cu întreruperea prematură a medicamentului [17] au condus la revizuirea recomandărilor privind durata terapiei (fig.4-8.3). Clopidogrel (75 mg/zi) este recomandat timp de cel puțin 1 lună și, în mod ideal, până la 1 an după terapia medicală în monoterapie sau după plasarea unui stent metalic (BMS) și pentru cel puțin 1 an după plasarea stentului cu eliberare de medicament (DES). Sunt disponibile puține date pentru a informa recomandările despre utilizarea warfarinei în combinație cu terapia antiplachetă, iar recomandările actuale se bazează pe date observaționale limitate și pe opinie consensuală (vezi Fig. 34-8).

Stil de viață și măsuri preventive secundare

Există o mulțime de dovezi că scăderea LDL-C reduce evenimentele vasculare la pacienții cu CAD. Într-adevăr, există tot mai multe dovezi că terapia cu statine este benefică, indiferent de nivelurile inițiale de LDL-C și este sigură. [58, 59] În consecință, ghidurile prezintă recomandări alternative de Clasa I pentru terapia cu statine înainte de descărcare, care sunt următoarele: (1) inițierea și ghidarea terapiei pe baza nivelurilor și țintelor măsurate de LDL-C (< 100 mg/dL țintă = I/A, < 70 mg/dL = IIa/A) (vezi Tabelul 34-3), abordarea tradițională; sau (2) inițiază în toate UA/NSTEMI, indiferent de LDL-C inițial.

În timp ce inhibitorii ECA sau blocanții receptorilor de angiotensină sunt indicați la cei cu insuficiență cardiacă sau funcție vent triculară stângă redusă, datele privind utilitatea lor în CAD stabilă fără disfuncție VS sunt controversate. Acest conflict poate fi rezolvat considerând că beneficiul din spectrul CAD este proporțional cu riscul, cei cu riscul cel mai scăzut beneficiind cel mai puțin și cei cu riscul cel mai mare beneficiind cel mai mult. [60] Blocarea receptorilor de aldosteron este acum recunoscută pentru a oferi beneficii incrementale atunci când este adăugată la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție deprimată după MI [61] și este recomandat pentru terapie pe termen lung, dacă nu este contraindicat.

 Pacienții cu tensiune arterială crescută ar trebui să fie educați și motivați pentru a atinge normotensiunea arterială. Țintele inferioare sunt adecvate pentru cei cu diabet și boală renală cronică. Renunțarea la tutun are un potențial substanțial de a îmbunătăți supraviețuirea celor care fumează, iar ajutoare suplimentare pentru renunțarea la fumat sunt acum disponibile. [62] Pacienții supraponderali trebuie instruiți cu privire la un regim de slăbire, punând accent pe exerciții fizice regulate și pe o dietă prudentă pe tot parcursul vieții pentru a atinge și menține indicele de masă corporală ideal. [63] Utilizarea altor AINS decât aspirina și inhibitorii selectivi ai COX-2 trebuie redusă la minimum la pacienții cu UA/NSTEMI din cauza creșterii riscului cardiovascular. [12, 64] Acidul folic/vitamina B și suplimentarea cu vitamine antioxidante (C, E) nu s-au dovedit a fi benefice în studiile clinice și nu sunt recomandate pentru prevenirea secundară. [57] În mod similar, din cauza potențialului de risc crescut, terapia hormonală cu estrogen cu sau fără progestativ nu trebuie inițiată la femei după UA/NSTEMI. [57]

Activitatea fizică regulată poate începe de obicei în interval de 1 până la 2

La 34 de săptămâni după UA/NSTEMI revascularizat (se aplică restricții cu ischemie reziduală), iar mersul zilnic poate începe imediat . Reabilitarea cardiacă poate îmbunătăți toleranța la efort și a arătat rezultate promițătoare asupra rezultatelor. La pacienții stabili, activitatea sexuală cu partenerul obișnuit poate fi reluată în 7 până la 10 zile, conducerea în decurs de 1 săptămână și călătoria cu avionul după 2 săptămâni. După infarct miocardic complicat, conducerea ar trebui amânată până la 2 până la 3 săptămâni după ce simptomele s-au rezolvat, în timp ce la pacienții cu risc scăzut, revascularizați, întoarcerea la locul de muncă, conducerea, zborul și alte activități normale pot fi accelerate (de multe ori în câteva zile). Revenirea la locul de muncă depinde de mai mulți factori în plus față de starea funcțională cardiacă. Cu toate acestea, recomandarea revenirii la locul de muncă la 2 săptămâni la pacienții cu risc scăzut pare a fi sigură. [65]

Recomandări selectate: Îngrijire spitalicească tardivă, externare din spital și îngrijire după externare

A. Regimul medical și utilizarea medicamentelor

Clasa I

1. Tuturor pacienților post-UA/NSTEMI ar trebui să li se administreze NTG sublingual sau prin pulverizare și să fie instruiți cu privire la utilizarea acestuia. *(LOE: C)*
2. Dacă se modifică tiparul sau severitatea simptomelor anginoase, ceea ce sugerează agravarea ischemiei miocardice (de exemplu, durerea este mai frecventă sau severă sau este precipitată de un efort mai mic sau apare acum în repaus), pacientul trebuie să-și contacteze medicul fără întârziere pentru a evalua necesitatea tratamentului sau a testelor suplimentare. (*LOE: C*)

B. Terapie medicală pe termen lung și prevenire secundară

i. Terapia antiagregant plachetar (vezi Fig. 34-8)

Clasa I

1. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI tratați medical fără stentare, aspirina ‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡(75 până la 162 mg pe zi) trebuie prescrisă pe termen nelimitat. *(LOE: A);* clopidogrel [4] (75 mg pe zi) trebuie prescris pentru cel puțin 1 lună *(LOE: A)* și, în mod ideal, până la 1 an *(LOE: B)*
2. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI tratați cu PCI cu BMS, aspirina* 162 până la 325 mg pe zi trebuie prescrisă timp de cel puțin 1 lună (*LOE: B*), apoi continuată nedefinit la o doză de 75 până la 162 mg pe zi. *(LOE: A*); clopidogrelul trebuie prescris într-o doză de 75 mg pe zi timp de minim 1 lună și, în mod ideal, până la 1 an (cu excepția cazului în care pacientul prezintă un risc crescut de sângerare, atunci trebuie administrat timp de minim 2 săptămâni). (*LOE: B*)
3. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI tratați cu PCI cu DES, aspirina* 162 până la 325 mg pe zi trebuie prescrisă timp de cel puțin 3 luni după implantarea stentului cu eluție de sirolimus și 6 luni după implantarea stentului cu eluție de paclitaxel (*LOE: B*), apoi continuată pe termen nelimitat la o doză de 75 până la 262 mg pe zi. (*LOE: A*). Clopidogrel 75 mg pe zi trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni tuturor pacienților post-ICP cărora li se administrează DES (*LOE: B*)
4. Clopidogrel 75 mg pe zi (de preferință) sau ticlopidină (în absența contraindicațiilor) trebuie administrat pacienților care se recuperează de UA/NSTEMI atunci când aspirina este contraindicată sau nu este tolerată din cauza hipersensibilității sau intoleranței gastrointestinale (dar cu agenți gastroprotectori, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni). (*LOE: A*)

ii. Blocante beta

Clasa I

1. Beta-blocantele sunt indicate pentru toți pacienții care se recuperează după UA/NSTEMI, cu excepția cazului în care sunt contraindicate. (Pentru cei cu risc scăzut, consultați recomandarea de clasa IIa de mai jos). Tratamentul trebuie să înceapă în câteva zile de la eveniment, dacă nu este inițiat în mod acut, și trebuie continuat pe termen nelimitat . (*LOE: B*)
2. Pacienții care se recuperează după UA/NSTEMI cu insuficiență moderată sau severă a ventriculului ventrului trebuie să primească terapie cu beta-blocante cu o schemă de titrare treptată. (*LOE: B*)

Clasa IIa

Este rezonabil să se prescrie beta-blocante pacienților cu risc scăzut (adică, funcție normală a VS, revascularizat, fără caracteristici cu risc ridicat) care se recuperează de UA/NSTEMI în absența contraindicațiilor absolute. (*LOE: B*)

iii. Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Clasa I

1. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei trebuie administrați și continuați pe termen nelimitat pentru pacienții care se recuperează din UA/NSTEMI cu IC, disfuncție VS (fracția de ejecție mai mică de 0,40), hipertensiune arterială sau diabet zaharat, dacă nu sunt contraindicate. (*LOE: A*)
2. Un blocant al receptorilor de angiotensină trebuie prescris la externare acelor pacienți cu UA/NSTEMI care sunt intoleranți la un inhibitor al ECA și care prezintă fie semne clinice sau radiologice de IC și FEVS mai mici de 0,40. *(LOE: A*)
3. Blocarea pe termen lung a receptorilor aldosteronului ar trebui prescrisă la pacienții cu UA/NSTEMI fără disfuncție renală semnificativă (clearance-ul creatininei estimat trebuie să fie mai mare de 30 ml/min) sau hiperkaliemie (potasiul trebuie să fie mai mic sau egal cu 5 mEq/L) care primesc deja doze terapeutice de un inhibitor ACE LV, și au mai puțin de 40 sau egale cu 5 mEq/L. fie IC simptomatică, fie diabet zaharat. (*LOE: A*)

Clasa IIa

1. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt rezonabili pentru pacienții care se recuperează de UA/NSTEMI în absența disfuncției VS, a hipertensiunii sau a diabetului zaharat, dacă nu sunt contraindicate. (*LOE: A*)
2. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt rezonabili pentru pacienții cu IC și FEVS mai mari de 0,40. (*LOE: A*)
3. La pacienții cu UA/NSTEMI care nu tolerează inhibitorii ECA, un blocant al receptorilor de angiotensină poate fi util ca alternativă la inhibitorii ECA în tratamentul pe termen lung, cu condiția să existe fie semne clinice sau radiologice de IC și FEVS mai mici de 0,40. (*LOE: B*)

iv. Nitroglicerina

‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡Blocanții canalelor de calciu dihidropiridină cu acțiune scurtă trebuie evitați.

Clasa I

1. Se recomandă nitroglicerina pentru tratarea simptomelor ischemice . *(LOE: C)*

v. Blocante ale canalelor de calciu

Clasa I

1. Blocante ale canalelor de calciu§§§§§§§§§§§§§ sunt recomandate pentru simptomele ischimice atunci când beta-blocantele nu au succes. *(LOE: B)*
2. Blocanții canalelor de calciu * sunt recomandați pentru - simptomele ischemice atunci când beta-blocantele sunt contraindicate sau provoacă reacții adverse inacceptabile. *(LOE: C)*

vi. Managementul lipidelor

Clasa I

1. Următoarele recomandări privind lipidele sunt benefice:
   a. Inhibitorii hidroximetil glutaril-coenzimei A reductazei (statine), în absența contraindicațiilor , indiferent de valoarea inițială a LDL-C și de modificarea dietei , trebuie administrați pacienților post-UA/NSTEMI, inclusiv pacienților postrevascularizați. *(LOE: A)*
   b. Pentru pacienții spitalizați, medicamentele hipolipemiante - trebuie inițiate înainte de externare. (*LOE: A*)
   c. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI cu LDL-C crescut (mai mare sau egal cu 100 mg per dL), terapia de scădere a colesterolului trebuie inițiată sau intensificată pentru a obține un LDL-C mai mic de 100 mg per dL *(LOE: A*). Titrarea suplimentară la mai puțin de 70 mg per dL este rezonabilă. *(Clasa Ila, LOE: A)*
   d. Sunt recomandate opțiuni terapeutice pentru reducerea non-HDL-C, inclusiv terapie mai intensă de scădere a LDL-C. (*LOE: B*)
   e. Terapia dietetică pentru toți pacienții ar trebui să includă un aport redus de grăsimi saturate (la mai puțin de 7% din caloriile totale), colesterolul (la mai puțin de 200 mg pe zi) și grăsimi trans (la mai puțin de 1% din energie). *(LOE: B)*
   f. Se recomandă promovarea activității fizice zilnice și gestionarea greutății . (*LOE: B*)

Clasa IIb

Încurajarea consumului de acizi grași omega-3 sub formă de pește sau sub formă de capsule (1 g pe zi) pentru reducerea riscului poate fi rezonabilă. Pentru tratamentul trigliceridelor crescute, se pot utiliza doze mai mari (2 până la 4 g/zi) pentru reducerea riscului. (*LOE: B*)

vii. Controlul tensiunii arteriale

Clasa I

controlul tensiunii arteriale conform Comitetului Național Mixt - pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul - Ghidurilor Hipertensiunii (adică, tensiunea arterială mai mică de 140/90 mm Hg sau mai mică de 130/80 mm Hg dacă pacientul are diabet zaharat sau boală cronică de rinichi). *(LOE: A)*

viii. Diabet zaharat

Clasa I

Managementul diabetului ar trebui să includă măsuri de stil de viață și farmacoterapie pentru a atinge un nivel de hemoglobină A1c aproape normal de mai puțin de 7% *(LOE: B).* Managementul diabetului ar trebui să includă, de asemenea, următoarele:

1. Modificarea viguroasă a altor factori de risc (de exemplu, - activitatea fizică, controlul greutății, controlul tensiunii arteriale și managementul colesterolului), așa cum este recomandat, trebuie inițiată și menținută. (*LOE: B*)
2. Este utilă coordonarea îngrijirii pacientului diabetic cu medicul primar sau endocrinologul pacientului . (*LOE: C*)

ix. Renunțarea la fumat

Clasa I

renunțarea la fumat și evitarea expunerii la fumul de tutun din mediu la locul de muncă și acasă . Referirea ulterioară către programe speciale sau farmacoterapie (inclusiv înlocuirea nicotinei) este utilă, la fel ca și adoptarea unei strategii treptate care vizează renunțarea la fumat (cei 5 A: Întrebați, Sfatuiți, Evaluați, Asistați și Aranjați). (*LOE: B*)

x. Managementul greutății

Clasa I

Gestionarea greutății, măsurată prin indicele de masă corporală și/sau circumferința taliei, ar trebui să fie evaluată la fiecare vizită. Se recomandă un indice de masă corporală de 18,5 până la 24,9 kg/m ^{2} și o circumferință a taliei (măsurată orizontal pe creasta iliacă) mai mică de 40 inchi pentru bărbați și mai puțin de 35 inci pentru femei. (*LOE: B*)

xi. Activitatea fizică

Clasa I

1. Riscul pacientului după UA/NSTEMI trebuie evaluat pe baza unei determinări a riscului în spital. Un istoric de activitate fizică sau un test de efort pentru a ghida prescrierea inițială este benefic. (*LOE: B*)

xii. Depresie

Clasa IIa

Este rezonabil să se ia în considerare screeningul pacienților cu UA/NSTEMI pentru depresie și trimiterea sau tratarea atunci când este indicat. (*LOE: B*)

xiii. Reabilitare cardiacă

Clasa I

Programele de reabilitare cardiacă/prevenție secundară, atunci când sunt disponibile, sunt recomandate pentru pacienții cu UA/NSTEMI, în special pentru cei cu factori de risc modificabili multipli și pentru acei pacienți cu risc moderat până la înalt la care se justifică antrenamentul fizic supravegheat sau monitorizat. (*LOE: B*)

GRUPURI SPECIALE

Orientările actuale conțin o secțiune extinsă pe 11 subgrupe de pacienți UA/NSTEMI cu considerații speciale de diagnostic și terapeutic. O revizuire detaliată a acestora depășește domeniul de aplicare al acestui capitol, dar urmează câteva puncte importante ale cinci dintre grupuri.

Femei

Femeile sunt prezente la o vârstă mai înaintată și cu trăsături mai atipice decât bărbații, dar constituie o proporție considerabilă din populația UA/NSTEMI. Când se efectuează ajustări pentru vârstă, dimensiunea corpului și comorbidități, dovezile actuale indică faptul că sexul nu este un factor de risc independent pentru rezultate adverse . Managementul este, de asemenea, în general similar, indiferent de sex. Femeile beneficiază de tratament similar cu bărbații din aspirina, clopidogrel, anticoagulante, beta-blocante, inhibitori ECA și statine. Cu toate acestea, femeile se confruntă cu rate mai mari de erori de dozare și sângerări ulterioare cu antiplacă și terapie anticoagulantă. [66] Ajustările adecvate ale dozei bazate pe clearance-ul creatininei (formula Cockroft-Gault), greutate și vârstă, acolo unde este recomandat, pot reduce acest risc. De asemenea, rezultatele ajustate după PCI și CABG s-au îmbunătățit și acum se apropie de cele ale bărbaților. Ca și în cazul bărbaților, femeile cu risc ridicat (de exemplu, prin troponina pozitivă sau scorul de risc TIMI) cu UA/NSTEMI beneficiază de o strategie invazivă timpurie. În schimb, femeile cu risc scăzut nu beneficiază și pot fi afectate de o abordare invazivă și strategii agresive de medicație, în timp ce la bărbații cu risc scăzut, rezultatele strategiilor invazive și conservatoare inițiale sunt similare. [9,10,40] Această constatare se poate referi la procentul mai mare de femei cu risc scăzut, care s-au dovedit a avea CAD obstructivă, cuplată cu o rată mai mare de complicații - cauzate de proceduri medicale și intervenționale agresive la femei. Prin urmare, o strategie inițială conservatoare este preferată la femeile cu risc scăzut.

§§§§§§§§§§§§§Blocanții canalelor de calciu dihidropiridină cu acțiune scurtă trebuie evitați.

Diabet zaharat

Pacienții diabetici reprezintă aproximativ un sfert dintre pacienții cu UA/NSTEMI, iar CAD reprezintă trei sferturi din decesele la diabetici. În plus, pacienții diabetici au CAD mai severă și difuză, mai multe comorbidități vasculare și prezintă un risc mai mare de deces, IM și ischemie recurentă. Mai mult, diagnosticul este îngreunat de neuropatia autonomă diabetică, care are ca rezultat frecvent prezentări atipice sau „tăcute" . Un avantaj al CABG față de PCI cu balon la diabetici a fost observat în BARI [67] și studiile CABRI, dar nu în unele registre contemporane [68] unde judecata medicului în selectarea pacienților pentru PCI a fost operativă. Mai mult, PCI cu stenturi, inclusiv DES, și utilizarea antagoniștilor GP IIb/IIIa au îmbunătățit rezultatul diabeticilor supuși PCI. Într-adevăr, beneficiile inhibitorilor GP IIb/IIIa par să fie îmbunătățite la pacienții cu diabet zaharat. Astfel, deși CABG rămâne o abordare preferată de revascularizare la diabeticii cu boală extinsă (vezi Fig. 34-7), se anticipează că studiile în curs de desfășurare vor oferi noi perspective importante în viitorul apropiat cu privire la meritele relative ale PCI contemporane versus CABG în diferite subgrupuri de diabetici.

34 Atât hiperglicemia în spital, cât și hipoglicemia cresc riscul. Obiectivele ideale ale tratamentului în primele 2 zile rămân de stabilit, dar după stabilizare se recomandă, în general, o țintă de glucoză preprandială mai mică de 110 mg/dL și o țintă maximă zilnică mai mică de 180 mg/dL. Obiectivele managementului glicemic cronic le urmează pe cele ale Asociației Americane pentru Diabetici.

Pacienți post-CABG

Aproximativ 20% dintre pacienții cu UA/NSTEMI au avut anterior CABG și aproximativ 20% dintre pacienții cu CABG dezvoltă UA/NSTEMI pe o perioadă de urmărire de 7,5 ani. De asemenea, pacienții post-CABG care dezvoltă UA/NSTEMI au, în general, boală coronariană mai avansată, au avut mai multe IM, au o disfuncție mai mare a VS, sunt mai des diabetici și prezintă un risc mai mare de complicații decât alți pacienți. Având în vedere complexitatea bolii și posibilitățile anatomice multiple care ar putea fi responsabile pentru ischemia recurentă la pacienții post-CABG, ar trebui să existe un prag scăzut pentru evaluarea angiografică. Poate fi luată în considerare revascularizarea fie cu reoperație, fie cu PCI, de preferință cu stenting. Atunci când este posibil, ICP a unui vas nativ este preferată ICP a unei grefe de venă safenă, care este plină de riscul de complicații legate de PCI.

Adulții în vârstă

Termenii *vârstnici* sau *adulți în vârstă* sunt adesea folosiți pentru a se referi la cei cu vârsta de 75 de ani sau mai mult. Acești adulți în vârstă reprezintă mai mult de o treime dintre pacienții cu UA/NSTEMI și prezintă provocări speciale. Aceștia prezintă mai des cu simptome atipice (de exemplu, dispnee), fiziologie cardiovasculară alterată, funcție renală redusă, comorbidități crescute și prezintă atât un risc mai mare de boală, cât și un risc mai mare de tratament. Din fericire, pentru majoritatea terapiilor, subgrupurile mai în vârstă experimentează beneficii similare cu cele ale grupelor de vârstă mai mici. Cu toate acestea, informațiile din registrul comunitar au indicat o rată ridicată a dozării excesive a medicamentelor la pacienții vârstnici cu UA/NSTEMI: 38% pentru HNF, 17% pentru HBPM și 65% pentru antagoniștii GP IIb/ IIIa [69] ; 15% din sângerarea excesivă ar putea fi atribuită dozării excesive. [66] ICP poate fi efectuată cu succes la pacienții vârstnici, iar ratele de morbiditate și mortalitate operatorie, deși mai mari, s-au îmbunătățit în ultimii ani. O strategie invazivă precoce a conferit o reducere mare a evenimentelor ischemice (10,8% față de 21,6%) la pacienții vârstnici în studiul TACTICS TIMI-18, dar în detrimentul unui risc crescut de evenimente hemoragice majore (16,6% față de 6,5%). [70] Astfel, selecția pacienților în vârstă pentru o strategie invazivă timpurie și terapii medicale auxiliare agresive necesită judecată clinică și aplicare individuală. Cu toate acestea, numai vârsta nu ar trebui să excludă o strategie invazivă.

Boală cronică de rinichi

Boala cronică de rinichi (IRC) este un factor de risc puternic pentru bolile cardiovasculare, se califică drept echivalent de risc coronarian și este un factor de risc major pentru rezultate adverse după IM, inclusiv NSTEMI. În ciuda acestui fapt, se știe puțin despre abordarea optimă a pacienților cu UA/NSTEMI cu CKD din cauza subreprezentării lor sau chiar excluderii din studiile controlate randomizate. [71] Dovezile limitate sugerează că, monitorizate corespunzător, medicamentele și strategiile recomandate în general pot fi aplicate în siguranță la pacienții cu BRC. Cu toate acestea, riscul de sângerare este mai mare, cel puțin în parte din cauza disfuncției trombocitelor intrinsece și a erorilor de dozare. [19] Inhibitorii de renină-angiotensină-aldosteron pot prezenta un risc mai mare de hiperkaliemie și de agravare a funcției renale în cazul BRC, iar angiografia prezintă un risc mai mare de nefropatie indusă de contrast. PCI are o rată mai mare de complicații precoce și tardive. [71] Astfel, spre deosebire de alte subseturi cu risc ridicat, valoarea intervențiilor terapeutice agresive este mai puțin sigură și necesită studii suplimentare.

O evaluare a funcției renale este critică pentru terapia medicală adecvată a UA/NSTEMI, deoarece multe medicamente cardiovasculare sunt eliminate renal (de exemplu, HBPM, bivalirudin, fondaparinux, inhibitori de GP IIb/IIIa cu acțiune scurtă etc.). Dozele acestora trebuie ajustate pentru clearance-ul creatininei estimat. Formula Cockroft-Gault este preferată pentru estimarea clearance-ului creatiei în acest scop datorită utilizării sale în majoritatea studiilor clinice și în recomandările de dozare de pe etichetă.

La pacienții cu CKD supuși angiografiei, mediile de contrast isomolare au fost desemnate ca agenți preferați în ghidurile din 2007, pe baza dovezilor până la data scrierii respective. Ulterior, a fost publicat un studiu randomizat, dublu-orb, CARE, care compară mediul de contrast cu osmolalitate scăzută iopamidol cu mediul de contrast cu isosmolalitate iodixanol la 414 pacienți cu risc crescut de nefropatie indusă de contrast (GFR, 20 până la 59 ml/min) supuși angiografiei coronariene PCI. [72] Rezultatele au sugerat rezultate în general comparabile: creatinina serică (SCr) a crescut mai mult sau egal cu 0,5 mg/dL la 4,4% dintre pacienți după iopamidol și 6,7% după iodixanol (P = 0,39); creșteri mai mari sau egale cu 25% au avut loc la 9,8% față de 12,4%, respectiv (P = 0,44). Creșterile medii ale SCr au fost puțin mai mici după iopamidol (0,07 vs. 0,12 mg/dL, P = 0,03). Rezultatele au fost consistente în subgrupul cu diabet. Pe baza CARE, pare rezonabil să se ia în considerare utilizarea contrastului cu osmolalitate scăzută (adică, iopamidol) precum și a agenților de isosmolalitate atunci când se efectuează angiografie sau PCI în cazul CKD.

Recomandări selectate: Grupuri speciale

A. Femei

Clasa I

1. Femeile cu AU/NSTEMI trebuie tratate cu aceeași terapie farmacologică ca și bărbații atât în spital, cât și pentru prevenție secundară, cu o atenție deosebită dozelor de antiplachetare și anticoagulante bazate pe greutate și funcție renală; dozele de medicamente eliminate renal trebuie să se bazeze pe clearance-ul estimat al creatininei . *(LOE: B)*
2. La femeile cu trăsături cu risc scăzut, se recomandă o strategie conservatoare. (*LOE: B*)

B. Diabet zaharat

Clasa I

1. Tratamentul medical în faza acută a UA/NSTEMI și deciziile cu privire la efectuarea testelor de stres, angiografie și revascularizare ar trebui să fie similare

la pacienții cu și fără diabet zaharat. *(LOE: A)*

2. Pacienților cu diabet zaharat trebuie administrat intravenos un inhibitor trombocitar GP IIb/IIIa, așa cum este recomandat pentru toți pacienții cu UA/NSTEMI. *(LOE: A).* Beneficiul poate fi sporit la pacienții cu diabet zaharat. *(LOE: B)*

Clasa IIa

1. Pentru pacienții cu UA/NSTEMI și boală multivasală, CABG cu utilizarea arterelor mamare interne poate fi benefică față de PCI la pacienții tratați pentru diabet zaharat. (*LOE: B*)

C. Pacienți post-CABG

Clasa I

1. Tratamentul medical pentru pacienții cu UA/NSTEMI după CABG ar trebui să urmeze aceleași recomandări ca și pentru pacienții non-post-CABG cu UA/NSTEMI. *(LOE: C)*
2. Din cauza numeroaselor posibilități anatomice care ar putea fi responsabile pentru ischemia recurentă, ar trebui să existe un prag scăzut pentru angiografie la pacienții post-CABG cu UA/NSTEMI. (*LOE: C*)

D. Adulții în vârstă

Clasa I

1. Pacienții vârstnici cu UA/NSTEMI trebuie evaluați pentru intervenții terapeutice adecvate acute și pe termen lung, într-un mod similar cu pacienții mai tineri cu UA/NSTEMI. (*LOE: A*)
2. O atenție specială trebuie acordată dozării adecvate a agenților farmacologici (adică, ajustată în funcție de greutate și clearance-ul creatininei estimat) la pacienții vârstnici cu UA/NSTEMI, deoarece aceștia au adesea farmacocinetica alterată (datorită reducerii masei musculare, disfuncției renale și/sau hepatice și volumului redus de distribuție) și farmacodinamică (creșterea și hipodinamia tensiunii). (*LOE: B*)

E. Boală cronică de rinichi

Clasa I

1. Clearance-ul creatininei trebuie estimat la pacienții cu AU/NSTEMI, iar dozele de medicamente eliminate renal trebuie ajustate în mod corespunzător. (*LOE: B*)

REFERINȚE

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru gestionarea pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2007;116:e148-e304.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST: rezumat executiv. Tiraj 2007;116:803-877.
3. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. J Am Coll Cardiol 2006;48:1475-1497.
4. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, și colab.: Peptida natriuretică N-terminală pro-creier la admitere are valoare prognostică pe întregul spectru al sindroamelor coronariene acute. Circulation 2004;110:128-134.
5. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS și colab.: Infarct miocardic acut cu supradenivelare izolată a segmentului ST în derivațiile posterioare ale pieptului V7-9: Denivelări „ascunse" ale segmentului ST care dezvăluie un infarct posterior acut. J Am Coll Cardiol 1999;34:748-753.
6. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN și colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane. J Am Coll Cardiol 2006;48:1319-1325.
7. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG și colab: Rezultat pe termen lung după o strategie de tratament invaziv invaziv versus selectiv selectiv la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a ST și troponina T cardiacă crescută (procesul ICTUS): Un studiu de urmărire. Lancet 2007;369:827-835.
8. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R și colab.: Terapia invazivă împreună cu inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa și stenturile intracoronare îmbunătățește supraviețuirea în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză și o revizuire a literaturii. Am J Cardiol 2004;93:830-835.
9. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al: Bărbații beneficiază mai mult decât femeile de o strategie intervențională la pacienții cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST: impactul genului în studiul RITA 3. Eur Heart J 2004;25: 1641-1650.
10. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA și colab.: Beneficiul unei strategii precoce de management invaziv la femeile cu sindroame coronariene acute. JAMA 2002;288:3124-3129.
11. Chen ZM, Pan HC, Chen YP și colab.: Metoprolol intravenos timpuriu apoi oral în 45.852

pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2005;366:1622-1632.
12. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN și colab.: Risc de deces sau reinfarct asociat cu utilizarea inhibitorilor selectivi ai ciclooxigenazei-2 și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene neselective după infarct miocardic acut. Tiraj 2006;113: 2906-2913.
13. Gibson CM, Braunwald E: Asocierea tratamentului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni (AINS) la intrarea în studiu cu rezultate adverse de 30 de zile în rândul pacienților cu IM cu supradenivelare a ST (STEMI) tratați cu agenți fibrinolitici. O analiză EXTRACT-TIMI 25 (Abstr). Tiraj 2006;114(Suppl II):II-697.
14. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al; pentru a cincea organizație pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice acute Investigatorii: comparație între fondaparinux și enoxaparina în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2006;354:1464-1476.
15. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA și colab: Bivalirudin pentru pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2006;355:2203-2216.
16. Patti G, Colonna G, Pasceri V și colab.: Studiu randomizat privind doza de încărcare mare de clopidogrel pentru reducerea infarctului miocardic periprocedural la pacienții supuși intervenției coronariene: Rezultatele studiului ARMYDA-2 (Terapia antiplachetară pentru reducerea leziunilor cardiace MYo-I în timpul angioplastiei). Tiraj 2005;111:2099-2106.
17. Grines C, Bonow RO, Casey DE Jr, et al: Prevenirea întreruperii premature a terapiei antiplachetare duale I la pacienții cu stenturi de artere coronare. Un consilier științific de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Colegiul American de Chirurgi și Asociația Americană de Stomatologie, cu reprezentare a Colegiului American al Medicilor . Tiraj 2007;115:813-818.
18. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ și colab.: Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel : studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295:1531-1538.
19. Alexander KP, Chen AY, Roe MT și colab.: Excesul de dozare a agenților antiplachetari și antitrombină în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. JAMA 2005;294:3108-3116.
20. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN și colab.: linii directoare AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare din 2006 aprobată de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. J Am Coll Cardiol 2006; 47:2130-2139.
21. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al; pentru Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără denivelări ale segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără denivelări ale segmentului ST. Eur Heart J 2007;28:1598-1660.
22. Rosamond W, Flegal K, Friday G, și colab: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului pentru statistici privind accidentele vasculare cerebrale. Tiraj 2007;115:e69-e171.
23. Goff DC Jr, Feldman HA, McGovern PG și colab.: Întârzierea prespitalicească la pacienții spitalizați cu simptome de atac de cord în Statele Unite: procesul REACT. Grupul de studiu Acțiune rapidă timpurie pentru tratamentul coronarian (REACT). Am Heart J 1999;138: 1046-1057.
24. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ și colab.: Prevalența, caracteristicile clinice și mortalitatea în rândul pacienților cu infarct miocardic care se prezintă fără durere toracică. JAMA 2000;283:3223-3229.
25. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R și colab.: Semnificația prognostică a dispneei la pacientul referit pentru testarea de stres cardiac. N Engl J Med 2005;353:1889-1898.
26. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ și colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic și luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000;284:835-842.
27. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL și colab.: Utilizarea instrumentului de predicție insensibilă la timp pentru ischemia cardiacă acută (ACI-TIPI) pentru a ajuta la triajul pacienților cu durere toracică sau alte simptome care sugerează ischemie cardiacă acută: un studiu clinic multicentric, controlat. Ann Intern Med 1998;129:845-855.
28. Thygesen K, Alpert JS, White HD și colab: Definiția universală a infarctului miocardic. Tiraj 2007;116:2634-2653.
29. Fesmire FM, Hughes AD, Fody EP și colab.: Protocolul de evaluare a durerii toracice Erlanger: o experiență de un an cu monitorizare ECG în serie cu 12 derivații, măsurători de marker seric delta de două ore și testare selectivă de stres nuclear pentru a identifica și exclude sindroamele coronariene acute. Ann Emerg Med 2002;40:584-594.
30. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC și colab: Un centru rapid de diagnostic și tratament pentru pacienții cu dureri în piept în departamentul de urgență. Ann Emerg Med 1995;25:1-8.
31. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH și colab.: Managementul invaziv timpuriu versus managementul selectiv invaziv pentru sindroamele coronariene acute. N Engl J Med 2005;353:1095-1104.
32. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G și colab.: Evaluarea pretratamentului antitrombotic prelungit (strategia „cooling-off") înainte de intervenție la pacienții cu sindroame coronariene instabile: un studiu controlat randomizat. JAMA 2003;290:1593-1599.
33. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA și colab: Strategii invazive de rutină vs selective la pacienții cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate. JAMA 2005;293:2908-2917.
34. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC și colab.: Rezultatul pe 5 ani al unei strategii intervenționale în sindromul coronarian acut fără denivelări ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Lancet 2005;366:914-920.
35. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F și colab.: Rezultatele pe 5 ani în studiul randomizat FRISC-II ale unei strategii invazive versus o strategie non-invazivă în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: un studiu de urmărire. Lancet 2006;368:998-1004.
36. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, și colab.: Strategii de tratament invazive timpurii vs conservatoare la femei și bărbați cu angină instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare a ST : o meta-analiză. JAMA 2008;300:71-80.
37. Investigatorii studiului CAPTURE: Studiu randomizat controlat cu placebo de abciximab înainte și în timpul intervenției coronariene în angina instabilă refractară: Studiul CAPTURE. Lancet 1997;349:1429-1435.

38. Investigatorii studiului PRISM-PLUS: Inhibarea receptorului glicoproteină trombocitară IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.
39. Investigatorii studiului PURSUIT: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifi batide la pacienții cu sindroame coronariene acute. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin. N Engl J Med 1998;339:436-443.
40. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet 2002;359:189-198.
41. Simons ML; anchetatorii GUSTO: Efectul abciximabului blocantului receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa asupra rezultatului la pacienții cu sindroame coronariene acute fără revascularizare coronariană precoce: studiul randomizat GUSTO IV-ACS. Lancet 2001;357: 1915-1924.
42. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001;345: 494-502.
43. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Efectele pretratamentului cu clopidogrel și aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienții supuși intervențiilor coronariene percutanate : studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358:527-533.
44. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH și colab: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
45. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D: Adăugarea de heparină la aspirină reduce incidența infarctului miocardic și a decesului la pacienții cu angină instabilă. O meta-analiză. JAMA 1996;276:811-815.
46. Antman EM, Cohen M, Radley D și colab.: Evaluarea efectului de tratament al enoxaparinei pentru angina instabilă/infarctul miocardic fără undă Q. Metaanaliză TIMI 11B-ESSENCE . Tiraj 1999;100:1602-1608.
47. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM și colab.: Enoxaparină vs heparină nefracționată la pacienții cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă precoce intenționată: Rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY. JAMA 2004;292:45-54.
48. Blazing MA, de Lemos JA, White HD și colab.: Siguranța și eficacitatea enoxaparinei vs heparinei nefracționate la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST care primesc tirofiban și aspirină: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292:55-64.
49. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S și colab.: Efectele fondaparinuxului asupra mortalității și reinfarctului la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiu randomizat OASIS-6. JAMA 2006;295:1519-1530.
50. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al: 2007 Actualizare concentrată pe angina cronică a Ghidurilor ACC/AHA 2002 pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă: Un raport al Grupului de lucru ACC/AHA privind grupul de redactare a ghidurilor de practică. Tiraj 2007;116:2762-2772.
51. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al: 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guidelines update for PCI: Un raport al ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Tiraj 2008;117:261-295.
52. Hannan EL, Racz MJ, Walford G și colab.: Rezultatele pe termen lung ale grefei de bypass coronarian versus implantarea de stent. N Engl J Med 2005;352:2174-2183.
53. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, și colab.: Intervenția coronariană percutanată versus intervenția chirurgicală de bypass coronarian pentru pacienții cu ischemie miocardică refractară din punct de vedere medical și factori de risc pentru rezultate adverse cu bypass: un studiu multicentric, randomizat (IMPRESIONAT). J Am Coll Cardiol 2001;38:143-149.
54. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, și colab.: Comparație între chirurgia de bypass coronarian și stentarea pentru tratamentul bolii multivasale. N Engl J Med 2001;344: 1117-1124.
55. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, și colab.: Rezultatele unui an ale chirurgiei de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată cu stentare multiplă pentru boala multisistem: O meta-analiză a datelor individuale ale pacientului din studiile clinice randomizate. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:512-519.
56. Malenka DJ, Kaplan AV, Lucas FL și colab.: Rezultate după stentarea coronariană în era bare-metal versus era stenturilor cu eluție de medicamente. JAMA 2008;299:2868-2876.
57. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al: Ghidurile bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei: actualizare 2007. J Am Coll Cardiol 2007;49:1230-1250.
58. Studiu de protecție a inimii Grup de colaborare: MRC/BHF Studiu de protecție a inimii privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;360:7-22.
59. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH și colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2004;350:1495-1504.
60. Dagenais GR, Pague J, Fox K și colab.: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în boala vasculară stabilă fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau insuficiență cardiacă: o analiză combinată a trei studii. Lancet 2006;368:581-588.
61. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med 2003;348:1309-1321.
62. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al: Varenicline, un agonist parțial al receptorului de acetilcolină nicotinic alfa4beta2, față de bupropionă cu eliberare susținută și placebo pentru renunțarea la fumat: un studiu controlat randomizat. JAMA 2006;296:47-55.
63. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y și colab.: Scădere în greutate cu o dietă cu conținut scăzut de carbohidrați, mediteranean sau cu conținut scăzut de grăsimi. N Engl J Med 2008;359:229-241.
64. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al: Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene: O actualizare pentru clinicieni: O declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii . Tiraj 2007;115:1634-1642.
65. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, și colab.: Siguranța și rentabilitatea eliberării precoce după angioplastia primară la pacienții cu risc scăzut cu infarct miocardic acut. Anchetatorii PAMI-II. J Am Coll Cardiol 1998;31:967-972.
66. Alexander KP, Chen AY, Roe MT și colab.: Excesul de dozare a agenților antiplachetari și antitrombină în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. JAMA 2005;294:3108-3116.
67. Influența diabetului zaharat asupra mortalității și morbidității la 5 ani într-un studiu randomizat care compară CABG și PTCA la pacienții cu boală multivasală: Investigația de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI). Circulation 1997;96:1761-1769.
68. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM și colab: Relația dintre diabetul zaharat și supraviețuirea pe termen lung după bypass coronarian și angioplastie. Circulation 1997;96: 2551-2556.
69. Alexander KP, Roe MT, Chen AY și colab.: Evoluția îngrijirii cardiovasculare la pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: Rezultatele din cadrul CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol 2005;46: 1479-1487.
70. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al: Efectul managementului invaziv precoce de rutină asupra rezultatului pentru pacienții vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Ann Intern Med 2004;141:186-195.
71. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR: Subreprezentarea bolii renale în studiile randomizate controlate ale bolilor cardiovasculare. JAMA 2006;296:1377-1384.
72. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, și colab.: Studiu de angiografie cardiacă la pacienții cu insuficiență renală (CARE): un studiu randomizat, dublu-orb al nefropatiei induse de contrast la pacienții cu boală cronică de rinichi. Tiraj 2007;115:3189-3196.

CHAPTER 35

The Modern Cardiac Care Unit

Jonathan P. Piccini, Jason N. Katz, Christopher B. Granger, and L. Kristin Newby

În multe privințe, unitatea de îngrijire cardiacă (CCU) va fi un centru de convergență pentru populația și tendințele economice legate de îngrijirea sănătății în societatea noastră. Longevitatea noastră continuă să se îmbunătățească în mod constant și dramatic, [1] dar acest efect este modest în comparație cu creșterea funcționalității noastre. [2] Astfel, avem o populație mai sănătoasă până în momentul evenimentelor vasculare acute, care constituie cu o marjă tot mai mare principala cauză de deces și invaliditate. În același timp, investițiile societale au dus la un arsenal din ce în ce mai mare de biotehnologie costisitoare: stentul acoperit cu medicament, [3] defibrilatorul implantabil, [4], [5] și dispozitivul de asistență ventriculară stângă [6] sunt acum bine înrădăcinate în arena clinică și apariția terapiei de înlocuire celulară [7] va afecta foarte mult costul îngrijirii și așteptările pacienților. Cu pacienții vârstnici din ce în ce mai recent funcționali care reprezintă cea mai mare parte a populației CCU și cu capacitatea tehnologică în creștere rapidă, problema eficienței în raport cu costul și, poate mai mult decât în populațiile mai tinere, preferințele pacienților vor deveni dominante în următorii ani. În mod clar, nu ne vom putea permite să facem tot ceea ce ar putea prelungi viața fiecărui pacient și nici nu poate fi întotdeauna un scop adecvat sau chiar dorit. Prin - urmare, va deveni primordial să se dezvolte abordări mai sistematice pentru a oferi cea mai eficientă terapie pacienților care vor beneficia cel mai mult de pe urma acesteia.

Creșterea masivă a insuficienței cardiace [8] încordează capacitatea CCU și stimulează discuțiile cu unitățile specializate în insuficiență cardiacă pentru a se adăuga la centrele predominante de durere toracică. Pe măsură ce dispozitivele de asistență ventriculară stângă devin mai disponibile, CCU este probabil să devină punctul central al - luării deciziilor pentru un număr tot mai mare de persoane care nu sunt eligibile pentru transplantul cardiac, dar care încă trebuie să ia decizii cu privire la tratament care va necesita cheltuieli enorme, dar care poate prelungi semnificativ viața.

Tendințele în ceea ce privește rezultatele în afara spitalului sunt mai greu de evaluat decât tendințele în spitalizare. Știm că stopul cardiac în afara spitalului rămâne de departe principala cauză de deces și știm că extinderea tehnologiei - disponibile anterior doar în spital poate reduce semnificativ mortalitatea și morbiditatea în comunități. Defibrilatoarele externe automate, - resuscitarea cardio-pulmonară comunitară (RCP), efectuarea electrocardiogramelor (ECG) la fața locului pentru a identifica infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) sau sindroame coronariene acute (ACS) cu risc ridicat fără supradenivelare a segmentului ST și tehnicile de inițiere a extinderii inițiale post-cardiacă a CU sunt exemple de răcire. comunitate. S-au depus eforturi insuficiente pentru a organiza aceste tehnologii într-o abordare cuprinzătoare, bazată pe dovezi, a aplicării acestor terapii emergente. Un astfel de efort va fi esențial în următorii câțiva ani.

DIN ÎNGRIJIREA CORONARĂ UNITATEA LA UNITATEA CONTEMPORANĂ DE ÎNGRIJIRE CARDIACĂ

Îngrijirea pacientului cu infarct miocardic acut (IM) s-a schimbat semnificativ în ultimii 50 de ani. CCU a fost citat ca fiind unul dintre cele mai importante progrese în tratamentul infarctului miocardic acut , având probabil cel mai mare și de durată impact. CCU a devenit o piatră de temelie în îngrijirea MI, încât este greu de imaginat o perioadă în care nu ne-am bazat pe aceste unități specializate de terapie intensivă pentru a îngriji astfel de pacienți extrem de vulnerabili. Înainte de dezvoltarea CCU la sfârșitul anilor 1960, existau puține intervenții specifice disponibile pentru îngrijirea pacienților cu IM, cu excepția utilizării analgeziei morfinei. Tratamentul IM acut s-a bazat pe repaus la pat și „neglijarea benignă”. [9] Medicii au fost neputincioși în fața complicațiilor trombotice, mecanice și electrice pentru care nu au existat intervenții eficiente. Dezvoltarea toracelui deschis și, ulterior, a defibrării toracice închise , precum și masajul cu piept închis, le-au oferit medicilor capacitatea de a avorta aritmiile care pun viața în pericol și stoparea circumventivă terminală. [10-12]

În timpul unei prezentări la British Tho racic Society în 1961, Julian a fost primul care a propus în mod oficial ideea unei unități organizate de îngrijire coronariană. [13] El a propus ca pacienții cu IM să aibă continuu

monitorizarea electrocardiografică cu un sistem de alarmă și că personalul medical care îngrijește acești pacienți trebuie instruit în eforturile de resuscitare. El a cerut admiterea pacienților cu infarct miocardic într-o singură locație în care au existat asistente instruite care ar putea răspunde la probleme emergente care pun viața în pericol fără un medic prezent. În anii următori, mai multe centre și-au raportat experiențele în implementarea unor astfel de unități de îngrijire coronară. Killip și Kimball au descris îngrijirea a 250 de pacienți cu infarct miocardic acut într-o unitate cu patru paturi de la Spitalul New York/Centrul Medical Cornell. În timp ce munca lor este cel mai adesea citată pentru clasificarea lor de referință a severității IM, rezultatele lor au sugerat că implementarea îngrijirii CCU a redus mortalitatea prin IM în spital de la 27% la 6%. În plus, rezultatele lor au susținut că toți pacienții care au suferit un stop cardiac au avut o supraviețuire mult mai mare atunci când au fost îngrijiți în CCU. [14] În mod similar, Lown și alții de la Spitalul Peter Bent Brigham au arătat că îngrijirea agresivă a IM în CCU, cu accent pe supresia aritmiei, a redus mortalitatea atât în unitatea de terapie intensivă (11,5%), cât și în perioadele în spital (16,9%). [15] Succesele timpurii documentate cu CCU s-au bazat în mare parte pe disponibilitatea centrală a defibrilației și a resuscitarii cardio-pulmonare. Dezvoltarea instrumentelor mobile de citare a resusului (de exemplu, cărucioare de blocare) a fost o extensie a acestora timpurie

35 eforturile de salvare a celor cu stop cardiac cianotic. Day a fost primul care a inventat termenul „cod albastru” în descrierea sa a îngrijirii de resuscitare acută și a fost primul medic care a folosit termenul „unitate de îngrijire coronariană”, în descrierea sa a unei unități MI cu 11 paturi la Spitalul Bethany din Missouri (Fig. 35-1). [16]

Apariția tehnologiilor suplimentare care ar putea modifica istoria naturală a IM acut a accelerat rapid evoluția CCU. Pompa cu balon intra-aortic, cateterul de arteră pulmonară și terapia fibrinolitică au oferit noi opțiuni pentru tratarea și stabilizarea pacienților cu SCA, dar au crescut simultan și complexitatea îngrijirii clinice și a serviciilor tehnice oferite de CCU. [17-19]

Deoarece aceste terapii emergente le-au permis cardiologilor să trateze ischemia în curs și eșecul pompei, ele au contribuit, de asemenea, la creșterea costurilor asociate cu îmbunătățirea rezultatelor. [20] Se crede că apariția CCU în Statele Unite a fost responsabilă pentru o scădere cu 13,5% a deceselor cauzate de boli cardiovasculare între 1968 și 1976. [20, 21] Cu toate acestea, utilizarea ridicată a resurselor și sarcina economică caracteristică CCU-urilor a supus CCU-ului modern unui control din ce în ce mai mare. Poverile financiare se extind nu numai asupra pacienților și sistemelor de sănătate, ci și asupra plătitorilor și a societății în general. Pentru a ilustra mai mult acest aspect, costurile unității de terapie intensivă au crescut cu peste 200% între 1985 și 2000. [22]

Pe măsură ce CCU a evoluat pentru a-și asuma un rol proeminent în îngrijirea cardiovasculară contemporană, caracteristicile pacienților cu CCU s-au schimbat, de asemenea, considerabil. Prevalența afecțiunilor cardiace nonischemice și a bolilor critice noncardiovasculare a crescut. [23] Pacienții cu CCU din unitățile de astăzi au mai multe șanse de a avea mai multe boli comorbide, care pot necesita terapie intensivă. Motivele din spatele acestei comorbidități în creștere sunt multe, dar cu siguranță includ epidemiile în creștere de obezitate, diabet, insuficiență cardiacă, boli renale cronice, complicații ale dispozitivelor cardiace implantabile și îmbătrânirea populației. În plus, extinderea terapiilor de îngrijiri critice noncardiovasculare, inclusiv hemodializa veno-venoasă continuă, ventilația neinvazivă și hipotermia terapeutică au făcut mediul CCU cu atât mai complex. Punctul culminant al tuturor acestor schimbări este că CCU modern este mai asemănător cu unitatea de terapie intensivă medicală (UTI) decât oricând înainte.

ÎNGRIJIRI PRESPITALARE

Extinderea CCU în faza prespitalicească presupune o schimbare a gândirii de la CCU ca o fortăreață, în interiorul căreia îngrijirea clinică excelentă poate fi divorțată de haosul lumii exterioare. În schimb, știm acum că aplicarea acelorași principii de dovezi, folosind studii de rezultate și studii clinice, poate îmbunătăți soarta pacienților aflați în situația cu cel mai mare risc - înainte de a ajunge la spital - și că putem avea un efect major în perioada cu cel mai mare risc în spital , departamentul de urgență (UR).

Îngrijirea cardiacă acută începe cu principiul de bază al încurajării celor cu simptome să intre în sistemul de îngrijire cât mai rapid și eficient posibil. Majoritatea persoanelor cu simptome de ischemie miocardică nu caută ajutor rapid, iar atunci când o fac, majoritatea nu sună la 911 sau la alte servicii medicale de urgență (EMS); mai degrabă, ei organizează transport nonmedical către o unitate de urgență. [24, 25] Deși aceste afirmații prezintă pur și simplu faptele, ele contrazic complexitatea care stă la baza acestui principiu. În primul rând, se bazează pe presupunerea că publicul înțelege sau poate recunoaște simptomele ischemiei și implicațiile întârzierii. Fără aceste două concepte, persoanele expuse riscului nu vor intra în sistem rapid sau eficient. Deși implicațiile întârzierii pot fi relativ simplu de predat, recunoașterea precisă a simptomelor este dificilă chiar și pentru personalul instruit din punct de vedere medical, iar acest lucru a alimentat utilizarea pe scară largă a unităților pentru durerea toracică. Mai mult, avem o înțelegere limitată a ceea ce influențează chiar și oamenii cunoscători în deciziile pe care le iau atunci când se confruntă cu potențiale simptome ischemice. Împreună cu o mare variabilitate în sistemele EMS și în percepția pacientului asupra acestora, îndeplinirea principiului de bază al intrării rapide a pacienților în sistemul de îngrijire este o mare provocare pentru îngrijirea cardiacă prespitalicească de succes.

Studiul REACT (Rapid Early Action for Coronary Treatment), sponsorizat de Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge, [a 26 de] comunități randomizate la un efort masiv de relații publice sau la abordări convenționale pentru a încerca să îmbunătățească răspunsurile la simptomele unei posibile ischemie. Studiul nu a arătat niciun efect asupra timpului până la tratament, a diagnosticelor adecvate sau a rezultatelor îmbunătățite, dar a arătat o îmbunătățire a utilizării EMS ca mod de transport. Aceste rezultate și cele ale studiilor anterioare sugerează necesitatea unei educații mai bine direcționate și a reorientarii acestor eforturi. Întârzierea pacientului (întârzierea prespitalicească) este factorul major în întârzierea tratamentului și nu sa schimbat substanțial în era reperfuziei. [27, 28] Eforturile de a înțelege factorii care predispun la întârziere și de a defini și direcționa eforturile educaționale către populațiile cu risc ridicat și cu randament ridicat pot fi în cele din urmă o abordare mai bună decât eforturile masive de educație publică.

Într-un studiu secundar, anchetatorii REACT [29] a arătat că decizia de a utiliza EMS depindea de modul în care persoana se gândește la simptome: cei care trăiau singuri, cei care credeau că simptomele lor sunt suficient de grave pentru a lua nitroglicerină și cei care erau îndemnați să „meargă repede” de către alții au folosit EMS. Cei care și-au sunat medicii au fost mai puțin probabil să folosească EMS. În plus, comunitățile care aveau un plan de plată anticipată EMS au avut tendința de a avea o utilizare mai mare a EMS decât comunitățile în care indivizii plăteau din buzunar (ca taxă pentru serviciu) pentru EMS.

În ciuda acestor dificultăți, având în vedere că riscul de apariție a -aritmiilor care pun viața în pericol și deces este cel mai mare în primele ore după IM, [30] Accesul mai devreme la tehnologia salvatoare este o parte crucială a oricărui program comunitar de îngrijire cardiacă. Această tehnologie include următoarele patru elemente principale: (1) extinderi ale intervențiilor disponibile în spital, de exemplu, defibrilatorul; (2) ECG cu 12 derivații; (3) terapia de reperfuzie acută; și (4) alte medicamente.

Timpul până la defibrilare este o variabilă critică în determinarea probabilității de a supraviețui unui stop cardiac. Abordarea finală a acestei probleme este implantarea unui cardioverter/defibrilator intern automat (ICD). Chiar și cu criteriile extinse Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT)-2, [4, 31] este puțin probabil ca această abordare să se întâlnească

Timeline Leading to Contemporary CCU
(adapted from data in Khush et al. Can J Cardiol 2005;21:1041-5, and other sources)

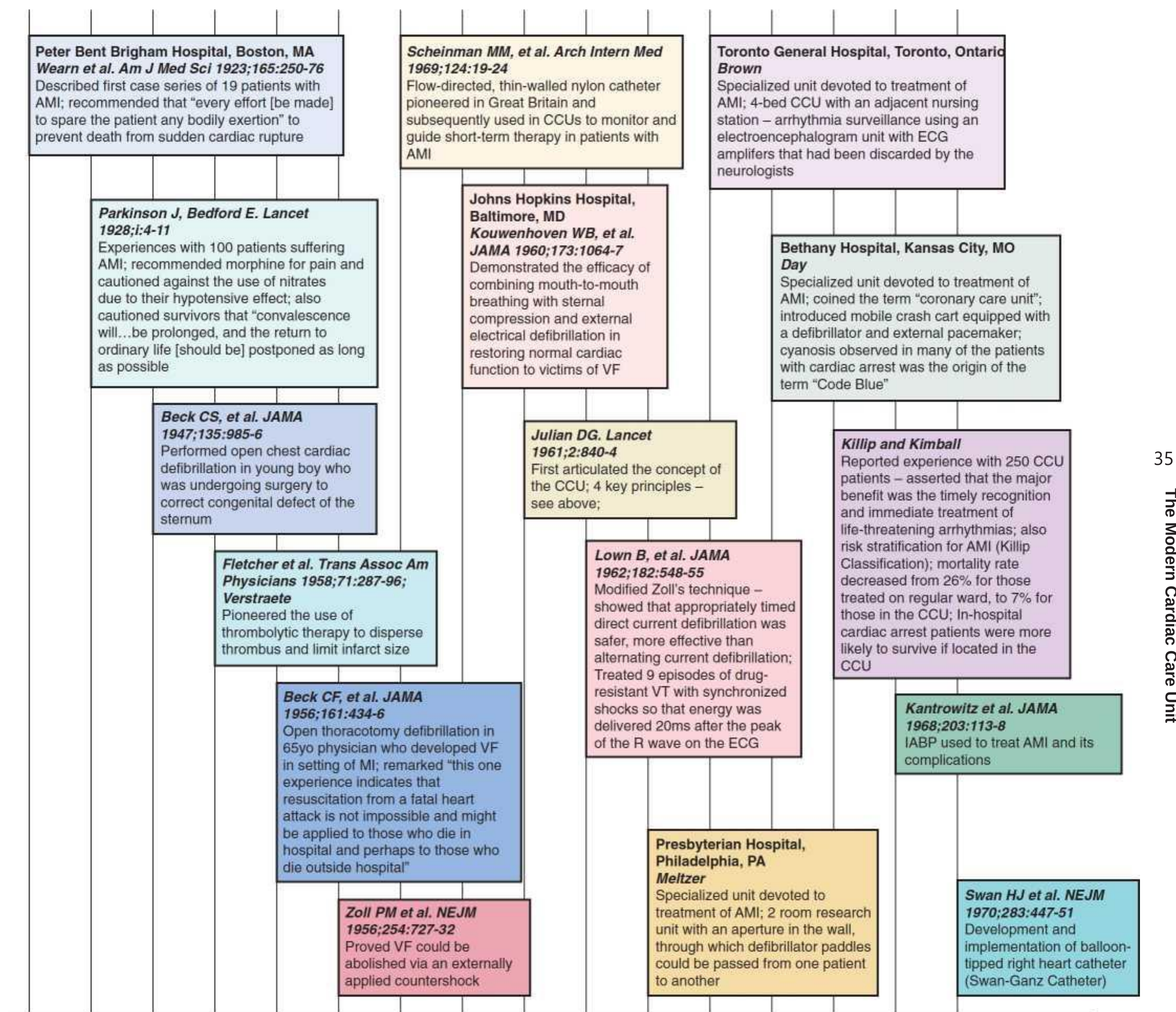


FIGURE 35-1 Milestones in the history of the cardiac care unit. *(Adapted from data in Khush KK, Rapaport E, Waters D: The history of the coronary care unit. Can J Cardiol 2005;21:1041-1045.)*

necesitatea profilaxiei primare împotriva morții subite, deoarece un pacient trebuie să fi avut deja disritmii majore sau IM pentru a îndeplini aceste criterii. O altă abordare este distribuția mai largă a dispozitivelor automate de defibrilare externă (AECD). Un studiu pilot recent din Germania a raportat o îmbunătățire de trei ori a recuperării semnificative după stop cardiac în comunitate, atunci când au fost introduse AECD, [32] iar rezultatele pozitive ale implementării AECD-urilor în cazinourile din Las Vegas au fost mult discutate. [33]

ECG standard cu 12 derivații completează bucla pentru îngrijirea acută modernă a persoanelor cu IM indus de tromboză, având în vedere că atât fiziopatologia, cât și terapiile definitive au fost stabilite pentru această afecțiune. ECG standard cu 12 derivații care oferă informații cheie de diagnostic la pacienții cu simptome de SCA este efectuat de obicei de personalul EMS înainte de sosirea la spital. Tehnologia mai modernă poate oferi transmisie ECG fără fir de la scenă la un afișaj portabil cu cristale lichide (LCD) pentru a sprijini cardiologul de gardă în luarea deciziilor de triaj. [34] Un studiu recent a arătat că 50% dintre pacienții cu interpretarea ECG a „IM acut" de către tehnologi medicali de urgență instruiți și 85% cu concurența cardiologilor cu „IM acut" vor avea o ocluzie trombotică acută confirmată în timpul încercării de intervenție coronariană percutanată primară (PCI). [35] În plus, capacitatea cardiologilor practicieni de a face atât același diagnostic ECG, cât și aceeași decizie de triaj a reperfuziei pe hârtie și pe LCD.

408 a unui dispozitiv portabil a fost raportat. [36, 37] Studiile au arătat că transmiterea ECG-urilor înainte de spital la cardiologi este asociată cu o reducere cu 50 de minute a timpilor de la ușă la balon. [38, 39]

Recent, un studiu observațional mare, bazat pe registru, pe mai mult de 12.000 de pacienți, a confirmat că achiziția ECG prespitalicească este asociată cu o utilizare mai mare a terapiei de reperfuzie și cu timpii de reperfuzie îmbunătățiți. [40]

Segmentul ST a fost porțiunea ECG utilizată în mod obișnuit pentru a furniza atât informații de diagnostic, cât și de prognostic. Cu toate acestea, distorsiunea terminală indusă de ischemie a complexului QRS s-a dovedit a fi superioară măsurătorilor segmentului ST în prezicerea mărimii IM acute finale și în evaluarea posibilelor efecte ale terapiei fibrinolitice. [41] De asemenea, s-a demonstrat că modificările cantitative comparative ale undelor T și distorsiunea inițială indusă de infarct a complexului QRS adaugă la momentul istoric în predicția limitării dimensiunii MI prin terapia de reperfuzie. [42]

Când ECG prespitalicesc este perceput ca indică tromboză coronariană acută și situația clinică este adecvată, terapia de reperfuzie precoce poate fi începută intravenos de către tehnicienii medicali de urgență, prin administrare rapidă în UR sau prin ICP în laboratorul de cateterism. Transmiterea electronică a ECG-urilor cu 12 derivații la UR a spitalului a fost de [35] s-a demonstrat că reduce timpul până la reperfuzie prin PCI primară cu 50 de minute. [38,39,43] Administrarea terapiei fibrinolitice în teren, bazată și pe disponibilitatea ECG-urilor cu 12 derivații la fața locului, a fost acum testată în mai multe studii clinice. O privire de ansamblu sistematică a arătat o mortalitate redusă cu administrarea prespitalicească comparativ cu administrarea spitalicească a terapiei fibrinolitice, [44] și un studiu pilot de fibrinoliză pe teren sugerat că este comparabil cu PCI direct. [45] În cea mai mare parte, administrarea pe teren a terapiei fibrinolitice în Statele Unite a fost limitată de preocupările legate de răspundere și de absența medicilor în ambulanțe. În țări precum Franța, sistemul susține efortul, dar în Statele Unite nu este clar dacă personalul non-medic instruit corespunzător poate oferi în siguranță terapie fibrinolitică prespitalicească sau altă terapie medicală, cu excepția cazului în care există un schimb direct de informații clinice și ECG cu un medic de gardă. Când acestea devin disponibile, rezultatele studiului Evaluarea siguranței și eficacității unui nou agent trombolitic (ASSENT)-III Plus, în care pacienții din întreaga lume au fost tratați cu terapie fibrinolitică în domeniu de către personal cu diferite medii clinice, ar trebui să ajute la abordarea acestor preocupări.

Până când reformele în răspunderea medicală vor putea fi abordate și siguranța terapiei prespitalicești oferite de non-medici este demonstrată și acceptată în mod clar, prima considerație în Statele Unite ar trebui să fie asigurarea faptului că toate unitățile EMS pot captura și transmite ECG-uri cu 12 derivații în câmp. Serviciile prespitalicești se pot concentra apoi pe transferul în timp util al pacienților cu infarct miocardic acut către centre regionale capabile să administreze rapid terapie fibrinolitică sau să efectueze PCI. Pentru zonele rurale cu timpi lungi de tranzit către cel mai apropiat spital, totuși, tehnologia îmbunătățită, inclusiv transmiterea electronică a ECG-urilor de pe teren către medicii de gardă, ar trebui să conducă la luarea în considerare a tratamentului pe teren, dacă este disponibil personal calificat care nu este medic. Dezvoltarea unor abordări alternative hibride, dar poate mai sigure, la fibrinoliza cu doză completă ar putea fi, de asemenea, un răspuns. Indiferent, pe lângă înțelegerea factorilor legați de pacient în răspunsul la simptome și utilizarea EMS, va fi necesară o standardizare largă a serviciilor EMS și o coordonare îmbunătățită a acestora cu unitățile regionale de îngrijire cardiacă acută pentru a îmbunătăți îngrijirea prespitalicească.

La pacienții cu SCA care nu sunt candidați pentru terapia de reperfuzie acută, s-a dovedit că nivelul depresiei din segmentul ST al ECG inițial are valoare în stratificarea timpurie a riscului. [46] Spre deosebire de STEMI, a fost dificil să se arate o dependență dramatică de timp a rezultatului după administrarea de terapii eficiente în SCA NSTE. Astfel, este dificil de știut dacă cheltuielile cu materialele și formarea necesare pentru administrarea prespitalicească a terapiei farmacologice, altele decât aspirina și terapiile acute, cum ar fi oxigenul, nitrații și morfina, sunt justificate. Cu toate acestea, deținerea informațiilor ECG disponibile pe teren ar trebui să ajute la triajul pacienților la sosire și să informeze deciziile pentru strategiile invazive timpurii de management . Astfel de informații ar putea, de asemenea, să îmbunătățească probabilitatea ca terapiile bazate pe dovezi să fie începute devreme la sosire, precum și să ajute la identificarea pacienților eligibili pentru studiile clinice, în special dacă sunt integrate cu contribuțiile serviciilor de cardiologie de gardă din spitalul primitor.

Viitoarea îngrijire cardiacă prespitalicească a pacienților cu SCA poate fi îmbunătățită prin disponibilitatea atât a ghidurilor de practică, cât și a accesului la literatura medicală prin intermediul dispozitivelor portabile. Chiar și o inovație simplă - cum ar fi o nouă modalitate de a furniza informații cantitative de la ECG cu 12 derivații la dispozitivul de mână al cardiologului de gardă - ar putea fi utilă. A fost introdusă o nouă afișare a ECG cu toate cele 24 de vizualizări în jurul „fețelor ceasului" din jurul imaginilor schematice ale inimii, atât în planul frontal, cât și în cel transversal. [47] Acest lucru ar putea oferi un sprijin suplimentar de decizie pentru interpretarea de către cardiolog a ECG inițial, indicând locația spațială a deviației acute a segmentului ST pentru o localizare mai precisă a leziunii vinovate în artera coronară. Un substudiu al studiilor privind utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse (GUSTO) I și II a sugerat valoarea acestei metode. [48]

DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

Deși sunt distincte din punct de vedere geografic, ED, și chiar ED din spitale de referință separate, trebuie să fie integrate în mod eficient cu CCU pentru pacienții care progresează de la ambulatoriu la setarea de îngrijiri critice. Un exemplu de succes într-o inițiativă comună ED-cardiologie a fost Programul de alertă de atac de cord, care a dus la o reducere cu 50% a timpului de la sosirea ED până la fibrinoliză în anii 1990. [49] Deoarece nevoile imediate ale ED și CCU sunt diferite și uneori chiar contradictorii , comunicarea regulată între cele două seturi de lideri de medici și asistente medicale este esențială pentru a oferi îngrijire cardiacă acută optimă. Ar trebui stabilite standarde și algoritmi comuni (de exemplu, pentru terapia de reperfuzie pentru STEMI acut). Întâlnirile regulate ale reprezentanților personalului, în care cazurile sunt analizate pentru a evidenția problemele și succesele în integrarea terapiei de urgență și terapie intensivă, constituie un mecanism de îmbunătățire continuă.

Protocoalele ACS la nivelul spitalului ar trebui să înceapă în UR. Aceste protocoale ar trebui să includă direcții clare privind evaluarea inițială preferată, abordarea terapeutică imediată și studiile clinice la care participă instituția. Exemple de protocoale ACS de la Duke University Medical Center, Durham, NC, sunt prezentate în Figura 35-2 . O altă problemă importantă pentru unitățile fără servicii cardiace complete ar trebui să fie dezvoltarea unei abordări standard pentru a determina cine ar trebui transferat într-o unitate de intensitate mai mare și când ar trebui să aibă loc transferul. Într-o lume ideală, acest lucru s-ar face la nivel regional, astfel încât criteriile să fie standard, iar rolurile și responsabilitățile instalațiilor participante (și ale legăturilor de transport dintre acestea și EMS care le leagă de public) să fie clare. Sistemul ar permite ca astfel de decizii să fie luate cât mai devreme posibil după sosirea pacientului în sala de urgență, iar cu coordonarea centrală și contribuția din partea EMS și ECG cu 12 derivații în teren, aceste protocoale ar putea fi aplicate chiar mai devreme, eliminând nevoia de transfer la o altă unitate după sosirea la primul SU.

Măsurile de calitate, așa cum sunt descrise mai târziu, ar trebui să fie privite în comun de personalul din ED și CCU. De exemplu, timpul până la terapia de reperfuzie ar putea fi întârziat în mai multe puncte, de la obținerea ECG inițial până la obținerea unui

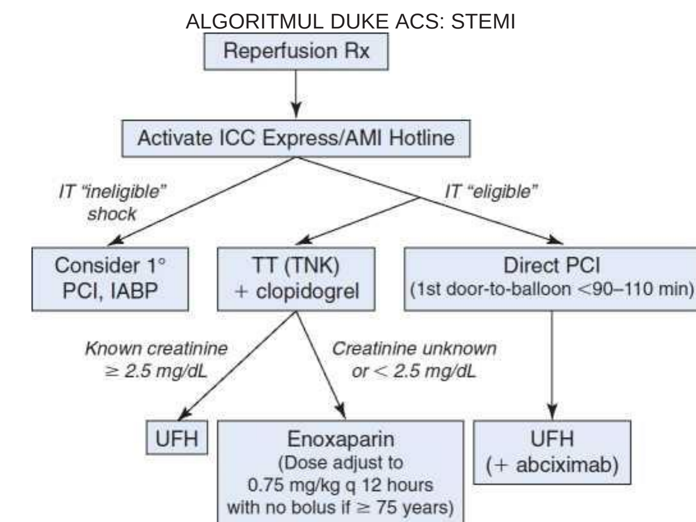


FIGURA 35-2 Algoritm pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST la Centrul Medical al Universității Duke, Durham, NC

consultatie pentru cazuri dificile. În cele din urmă, deoarece timpul de la debutul simptomelor până la reperfuzie este esențial pentru conservarea miocardului și pentru rezultatul pacientului în STEMI, înțelegerea și eliminarea întârzierilor la toate nivelurile din sistem sunt esențiale. Acest lucru se poate face numai prin revizuirea și discuția în colaborare a rezultatelor măsurilor de calitate.

PRIMATIA REPERFUZIILOR TEMPORALE ȘI ÎMBUNĂTĂȚAREA CALITĂȚII

După cum sa observat în alte afecțiuni medicale de urgență, cum ar fi traume, intervenția în timp util este de o importanță capitală . În chirurgia traumatică, s-a demonstrat că sistemele regionale de îngrijire îmbunătățesc timpii de răspuns și rezultatele. [50] În Statele Unite, decesele prin infarct miocardic depășesc numărul deceselor cauzate de traumatisme cu trei la unu, dar până de curând s-a acordat foarte puțină atenție abordărilor - sistematice și regionale ale îngrijirii IM. [51] În timp ce îngrijirea CCU a evoluat în ultimul deceniu, reperfuzia în timp util în SCA cu supradenivelare a segmentului ST rămâne un obiectiv principal al îngrijirii cardiace acute. Din păcate, mulți pacienți cu STEMI acut nu primesc reperfuzie mecanică în 90 de minute de la primul lor contact medical. În timp ce motivele acestui eșec comun sunt multifactoriale, ele se datorează în mare măsură barierelor legate de sistem. [52] Livrarea la timp a terapiei de reperfuzie necesită colaborarea și integrarea îngrijirii dincolo de CCU, în centrele de îngrijire terțiară din afara și în comunitățile din jur, în special în spitalele fără acces la PCI primar. În statul nostru, am implementat cu succes un sistem la nivel de stat de reperfuzie în STEMI. Inițiativa Reperfuzia infarctului miocardic acut în departamentele de urgență din Carolina de Nord (RACE) a stabilit cinci regiuni din stat și a implicat 65 de spitale și EMS afiliate acestora (55 de centre non-PCI și 10 centre capabile de PCI). [53]

Obiectivul general al programului RACE a fost de a îmbunătăți primul contact medical la timpii de reperfuzie, fie prin PCI primară, fie prin terapie fibrinolitică. Pentru a atinge acest obiectiv, programul RACE a pus în aplicare mai multe intervenții cheie . În primul rând, locurile au fost instruite să acorde autoritate medicului de urgență de serviciu pentru a iniția reperfuzia , inclusiv activarea cu un singur apel a laboratorului de cateterism cardiac. Intervențiile suplimentare au inclus crearea de planuri și protocoale de reperfuzie specifice locului, instruire locală pentru interpretarea electrocardiogramei EMS pentru a permite diagnosticarea în teren și eliminarea picăturilor intravenoase pentru a facilita transportul rapid interspital. În cele din urmă, spitalele non-PCI au fost încurajate să lase pacienții pe targă, atunci când este permis.

După 19 luni, intervențiile RACE au îmbunătățit timpii mediani de reperfuzie, inclusiv de la ușă la dispozitiv de la 85 la 74 de minute, $P <$ 0,001; ușă la ac în spitalele non-PCI de la 35 la 29 de minute, P = .0 02; și de la ușă la ușă de la 120 la 71 de minute, $P < .001$, pentru cei transferați la un centru compatibil PCI. Ratele de nonreperfuzie au scăzut de la 23% la 11% în centrele capabile de PCI. [53] Într-o regiune din centrul Carolinei de Nord, Duke CCU a servit drept centru de comunicare pentru toate apelurile de fuziune reper din centrele periferice. Această abordare organizațională verticală a permis adoptarea rapidă a deciziilor privind îngrijirea și transportul pacienților după un singur apel telefonic.

Abordarea RACE, care a folosit abordări adaptate specifice regiunii pentru reperfuzia optimă, a fost adoptată oficial de inițiativa Mission Lifeline a Asociației Americane de Inimă (AHA) . [52] Programele la nivel de stat axate pe furnizarea regională de îngrijire ar trebui să întreprindă viitoare inițiative de calitate. CCU, care servește adesea ca centru coordonator și centru de primire prioritar pentru acești pacienți, trebuie să fie integrat în aceste abordări. Experiența RACE a arătat că CCU ar trebui să fie implicată activ în procesul de reperfuzie și, prin aceasta, își poate extinde beneficiul asupra pacienților de îndată ce intră în contact cu EMS. Alte sisteme regionale, care utilizează un protocol standardizat pentru transferul STEMI interspital de la spitalele comunitare la centrele PCI, au arătat, de asemenea, îmbunătățiri semnificative ale timpilor de reperfuzie. [54, 55] În plus , Colegiul American de Cardiologie (ACC) a lansat o inițiativă de îmbunătățire a calității pentru reducerea timpilor de la ușă la balon (D2B: An Alliance for Quality). La momentul scrierii acestui articol, peste 1000 de spitale s-au alăturat efortului D2B. [56]

UNITATEA CONTEMPORANĂ DE ÎNGRIJIRI CARDIACĂ

CCU contemporan se confruntă cu provocarea de a oferi îngrijire eficientă pacienților cu afecțiuni cardiace complexe, folosind un set extins și complicat de opțiuni medicale și de dispozitive. Pentru a reuși, elementele cheie includ munca în echipă și comunicarea eficientă, abordări sistematice și utilizarea tehnologiei computerizate pentru a îmbunătăți performanța.

Deși ghidurile majore ale societății de cardiologie oferă un cadru detaliat pentru aplicarea tratamentului bazat pe dovezi într-un spectru de pacienți și situații, complexitatea și lungimea lor - 91 de pagini pentru liniile directoare 2002 AHA/ACC STEMI [57] - exclud în esență utilizarea lor de către medici într-un mediu aglomerat de îngrijire a pacienților. Liniile directoare pot, totuși, să direcționeze abordări sistematice ale îngrijirii pacienților care pot fi personalizate pentru un spital sau unitate, mai ales atunci când există sisteme de informații pentru a urmări modul în care este furnizată îngrijirea. De exemplu, un poster care descrie o abordare sistematică a îngrijirii antitrombotice și intervenționale timpurii a spectrului de pacienți cu SCA poate fi plasat atât în ED, cât și în CCU pentru a stabili abordări standard care încorporează ghiduri și abordări bazate pe dovezi. Aceasta ar putea include strategii pentru terapia de reperfuzie la pacienții cu STEMI, modul de utilizare a inhibitorilor glicoproteinei lasate pe placă (GP) IIb/IIIa și modul de selectare dintre opțiunile anticoagulante pentru pacienții cu SCA NSTE. Pentru instituțiile care participă la studii clinice, un astfel de poster poate evidenția, de asemenea, care pacienți sunt eligibili pentru care studii în curs. În viitorul apropiat, scopul ar trebui să fie acela de a avea astfel de algoritmi la dispoziția echipei de îngrijire prin intermediul

calculatoare portabile cu legături directe către ghidurile sau literatura de specialitate și către liniile directoare și avertismente specifice de dozare. Registre precum Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), [58] și Registrul Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) [40] (care a consolidat eforturile Registrului Național al Infarctului Miocardic (NRMI), [49] iar stratificarea rapidă a riscului la pacienții cu angină instabilă poate suprima ADverse vine cu implementarea timpurie a ghidurilor ACC/AHA? (CRUCIADA), [59] precum și colectarea datelor interne de asigurare a calității , sunt instrumente esențiale pentru a stabili dacă tratamentele sunt aplicate în mod eficient în situațiile de urgență cardiacă și în îngrijirea critică.

După decenii în care au generat sentimente negative în comunitatea medicală, comenzile standardizate au câștigat apreciere ca parte a unei strategii eficiente de reducere a erorilor medicale. Ordinele standard de admitere pot ajuta la asigurarea faptului că tratamentele comune bazate pe dovezi, cum ar fi aspirina pentru toți pacienții cu SCA, nu sunt uitate. Ghidurile standard de dozare pentru heparina nefracționată, care personalizează doza de heparină în funcție de greutatea pacientului și solicită ajustări în funcție de un algoritm, pot îmbunătăți utilizarea heparinei terapeutice. [60] Înlocuirea potasiului și magneziului, bazată pe algoritm, poate permite, de asemenea, o normalizare mai precisă și mai
35 eficientă a electroliților . Proiectul Ghiduri aplicate în practică (GAP) sponsorizat de ACC a arătat că pacienții ai căror medici au fost expuși la formulare de comandă standard aveau mai multe șanse să fie trimiși acasă cu terapii în conformitate cu liniile directoare ACC/AHA. [61]

AMIX DE CAZĂ ȘI COMPLEXITATE ÎN UNITATEA DE ÎNGRIJIRE CARDIACĂ

În timp ce mulți sunt familiarizați cu studiul de reper al lui Killip și Kimball și cu clasificarea lor a severității hemodinamice în IM acut, observația lor seminală a fost avantajul semnificativ de supraviețuire conferit de îngrijirea CCU în comparație cu îngrijirea medicală obișnuită. [14] Poate cea mai mare intervenție posibilă de CCU a fost furnizarea în timp util a terapiei pentru aritmiile care pun viața în pericol. Astăzi, aceste beneficii au fost extinse la mediul ambulatoriu, deoarece studiile clinice multiple au demonstrat reduceri ale mortalității aritmice și de orice cauză la pacienții cu disfuncție semnificativă a ventriculului stâng (LV) randomizati la terapia cu defibrilator după IM. [62, 63] Interesant este că apariția ICD a inițiat o schimbare în epidemiologia tahicardiei ventriculare, care sa încheiat. Pacienții care altfel ar fi suferit moarte subită cardiacă în afara spitalului, se prezintă acum la CCU după episoade izolate de tahicardie ventriculară sau furtună electrică recalcitrantă. În propriul nostru CCU, apariția ICD în instituțiile de prevenție primară a condus la o creștere semnificativă a numărului de internări în CCU pentru aritmii care pun viața în pericol (Fig. 35-3). Pacienții care prezintă mai mult de două descărcări adecvate de ICD într-o perioadă de 24 de ore au furtună electrică și reprezintă o provocare particulară. [64-66] Astfel de pacienți au o mortalitate extrem de ridicată și necesită adesea un tratament intens cu beta-blocare agresivă, simpatoliza, tratament medicamentos antiaritmic și uneori necesită intubare și sedare. [67, 68] Frecvența din ce în ce mai mare a internărilor ICD a creat necesitatea ca majoritatea UCC-urilor să aibă capacități de interogare 24 de ore pe dispozitiv și acces la specialiști în electrofiziologie.

Progresele tehnologice ulterioare în cardiologia intervențională contribuie, de asemenea, la creșterea acuității și complexității populației CCU. Deși nu este încă obișnuită, înlocuirea valvei percutanate, care este rezervată pacienților care sunt candidați săraci la operație și, prin urmare, mai bolnavi, va introduce un alt pacient foarte complex în mediul CCU.

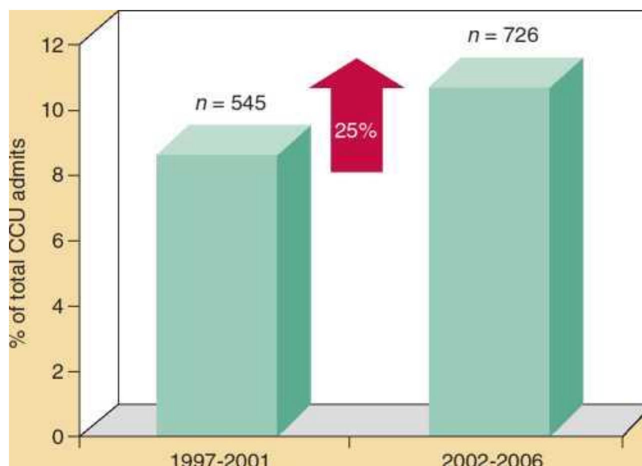


FIGURA 35-3 Creșterea internărilor pentru tahicardie ventriculară în CCU la Duke University Medical Center, Durham, NC *(Din Katz J: Duke University Medical Center, CCU Quality Control Data, 2007.)*

În mod similar, utilizarea dispozitivelor de asistență percutanată, cum ar fi TandemHeart (Cardiac Assist, Inc) și Impella (Abiomed), va crește numărul de dispozitive și tehnologii de lângă pat pe care furnizorii de CCU vor trebui să aibă experiență în utilizarea și gestionarea confortabilă. Aceste dispozitive nu reprezintă doar o nouă provocare educațională pentru echipa multidisciplinară, dar le permit, de asemenea, unor pacienți cu comorbiditate extremă (care anterior nu erau considerați candidați pentru proceduri de intervenție) să procedeze cu proceduri cu risc ridicat și cu recompensă ridicată.

COMPLICATII

Vârsta în creștere a populației CCU și numărul și complexitatea comorbidităților medicale în rândul pacienților internați în CCU creează, de asemenea, provocări pentru furnizarea de îngrijiri care necesită o pregătire și o pregătire clinică și tehnică din ce în ce mai mari și competența echipei CCU. De exemplu, în ultimele două decenii, diagnosticele de admitere comorbidă în CCU Duke au crescut semnificativ. Între 1989 și 2006, prevalența șocului septic, insuficiența renală acută și insuficiența respiratorie acută au crescut în mod constant. În consecință, indicele median de comorbiditate Charlson a crescut (JN Katz, comunicare orală personală, decembrie 2008) și, la rândul său, a fost paralel cu creșterea utilizării resurselor, atât în CCU, cât și la externare. Mai mulți pacienți sunt externați în instituții de îngrijire medicală calificată și o proporție mai mare de pacienți necesită servicii avansate în ambulatoriu, cum ar fi asistență medicală la domiciliu și reabilitare.

Pneumonie asociată ventilatorului

Pacienții internați în CCU sunt expuși riscului de iatrogeneză și de multitudinea de complicații asociate cu boala critică. Deoarece un procent mai mare de pacienți cu CCU necesită suport ventilator, va exista un risc crescut de a dezvolta pneumonie asociată ventilatorului (VAP). Pneumonia asociată cu ventilatorul este o complicație costisitoare și care poate pune viața în pericol, care afectează aproximativ unul din cinci pacienți ventilați din CCU. [69] S-a demonstrat că mai multe măsuri reduc riscul de VAP, inclusiv ridicarea capului

pat până la 30 până la 45 de grade, profilaxia ulcerului gastric, luminozitatea zilnică a sedării și profilaxia trombozei venoase profunde. [70] Aceste măsuri, adesea denumite „pachetul de ventilator”, ar trebui să fie încorporate în protocoalele CCU. Încorporarea listelor de verificare sau a protocoalelor de intervenții importante în îngrijirea critică s-a dovedit a avea un impact important în cadrul UTI. [71]

Clearance-ul creatininei și ajustarea dozei

Incidența insuficienței renale acute și prevalența bolii renale cronice complică, de asemenea, îngrijirea pacienților cu boli cardiovasculare critice. Pacienților din unitatea de îngrijire cardiacă li se administrează frecvent medicamente care sunt eliminate renal. Calcularea clearance-ului creatininei estimat este o parte esențială a îngrijirii clinice pragmatice a CCU. Două formule utilizate pe scară largă pentru estimarea ratelor de filtrare glomerulară (RFG) sunt formula Cockcroft-Gault, [72] și formula Dietei modificate în bolile renale (MDRD). [73] În instituția noastră, ne bazăm majoritatea deciziilor noastre farmacoterapeutice pe formula Cockcroft-Gault. O analiză a 46.942 de pacienți cu SCA NSTE în registrul CRUSADE a demonstrat că calculele GFR nu sunt de acord la până la 20% dintre pacienți. Aceste dezacorduri conduc adesea la modificări semnificative ale dozării antitrombotice. În plus, majoritatea studiilor de dozare pentru agenți antitrombotici au folosit formula Cockcroft-Gault, așa cum se reflectă în prospectele aprobate de FDA pentru acești agenți. Prin urmare, dozarea bazată pe formula Cockcroft-Gault este preferată, în special la pacienții mai mici, de sex feminin sau în vârstă. [74]

Sângerările legate de SCA sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate semnificative. [75] Din păcate, dozarea excesivă a farmacoterapiei antitrombotice a fost implicată ca un contributor important la complicațiile hemoragice după SCA. În plus față de pacienții cu insuficiență renală, pacienții mai în vârstă, pacienții de sex feminin, cei cu greutate corporală mică, diabet zaharat și insuficiență cardiacă congestivă prezintă, de asemenea, un risc mai mare de dozare antitrombotică în exces. [76] O atenție deosebită trebuie acordată acestor factori de risc și dozării farmacoterapeutice în general în CCU, în special în timpul rundelor în care sunt pregătite planurile de tratament. Evitarea sângerării este asociată nu numai cu rezultate îmbunătățite pentru pacient, ci și cu economii semnificative de costuri. [77]

Optimizarea rezultatelor după stopul cardiac

Îngrijirea postresuscitare, inclusiv măsurile de optimizare a rezultatelor neurologice, este o parte esențială a îngrijirii cardiovasculare în UTI. Hipotermia terapeutică este o intervenție importantă la pacienții care rămân în coma după stop cardiac. În rândul pacienților la care circulația spontană revine după recitația de la fibrilația ventriculară, răcirea la 32 ° C până la 34 ° C timp de 12 până la 24 de ore a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative ale stării neurologice. [78, 79] Prin utilizarea pachetelor de gheață și a unui protocol de răcire intensivă, anchetatorii au arătat că răcirea poate duce la o probabilitate crescută de externare a pacientului la domiciliu (număr necesar pentru tratare, 4; reducerea riscului absolut, 23%). [79] Pe baza acestor studii și a altor studii, Advanced Life Support Task Force al Comitetului Internațional de Legătură pentru Resuscitare a susținut că toți pacienții inconștienți cu stop cardiac în afara spitalului ar trebui să fie răciți la 32 ° C până la 34 ° C timp de 12 până la 24 de ore când ritmul de prezentare este fibrilația ventriculară. [80] Deși nu este încă dovedit, hipotermia terapeutică este, de asemenea, probabil să fie benefică pentru victimele altor metode de stop cardiac, inclusiv stopul în spital.

ABORDAREA ECHIPEI

Conducerea puternică a medicului a unui CCU este esențială pentru ca deciziile medicale, care reflectă consens, să poată fi aplicate

sistematic pentru a asigura îngrijire de cea mai înaltă calitate. În multe **411** situații de practică, deoarece medicii care admit pacienți în CCU pot aparține unor grupuri de practică concurente, aplicarea sistematică a standardelor de îngrijire este posibilă numai dacă există un mecanism (de preferință un director medical de unitate) de a adjudeca diferențele. Pentru îngrijirea de zi cu zi, unele unități pot avea un medic curant responsabil de îngrijirea tuturor pacienților internați în unitate, o situație mai potrivită pentru luarea deciziilor la nivel central, în timp ce altele pot avea medici separați responsabili pentru fiecare pacient, fără alinierea formală a furnizorilor. Având în vedere complexitatea tot mai mare a îngrijirii cardiace acute, arsenalul din ce în ce mai mare de opțiuni scumpe de biotehnologie și tratament farmacologic și cerințele tot mai mari de la CCU și medicii săi de a lua decizii cu privire la utilizarea lor, situația din urmă nu mai este sustenabilă în majoritatea UCC-urilor moderne.

Pe lângă concentrarea furnizării unor astfel de îngrijiri în centre înalt specializate, numai cardiologii cu experiență cu volume și spectre substanțiale de pacienți în stare critică ar trebui să îngrijească direct pacienții cu cardiologie din UTI. În centrele care nu furnizează aceste servicii, protocoalele care definesc transferul adecvat al pacienților ar trebui elaborate în colaborare cu centrele de referință. În plus, medicii moderni de CCU ar trebui să îndeplinească standarde înalte pentru - competența clinică și conformitatea cu ghidurile de practică. Implementarea pe scară largă a unei astfel de schimbări în model va necesita abilitățile unui medic-lider puternic, capabil să traverseze câmpul minat politic inerent unei astfel de abordări, care în cele din urmă are ca obiectiv interesul cel mai bun al îngrijirii pacientului. Interesele exterioare pot conduce și la o astfel de organizație. Grupul Leapfrog, care reprezintă o coaliție de organizații care plătesc pentru îngrijirea sănătății în Statele Unite, a făcut prezența intensiviștilor cu normă întreagă și a medicului computerizat drept criterii de introducere a ordinelor de calitate pentru trimiterea pacienților de către angajatorii care constituie acest grup. [81]

Atunci când medicii curant nu sunt disponibili imediat în persoană, aceștia ar trebui să aibă un fax sau acces la internet la ECG (și, în mod ideal, datele de angiografie coronariană și ecocardiografie) pentru interpretare imediată la domiciliu sau la birou, sau această responsabilitate ar trebui să fie delegată unei persoane prezente fizic. Pe lângă competența în procedurile standard invazive ale unităților de terapie intensivă, medicii care fac parte din UCC ar trebui să fie capabili să efectueze și să interpreteze ecocardiograme . De asemenea, este recomandată instruirea în domeniul suportului vital cardiac avansat.

Alăptarea

Asistentele competente și pline de compasiune sunt cei mai importanți membri ai echipei ai CCU de succes. După contabilizarea costurilor fixe ale unităților, peste 80% din bugetul direct al CCU poate fi atribuit personalului medical. Complexitatea CCU necesită o echipă de practicieni special pregătiți, relativ independenți. În mediul nostru, asistenta CCU este apărătorul standardului de îngrijire. Având în vedere că medicii petrec timp limitat în CCU, asistenta este cea care identifică când variațiile în prescrierea sau utilizarea procedurii sunt rezonabile și când se abat de la standardul de îngrijire. Asistenta este gardianul pacientului, asigurându-se că lucrul potrivit este făcut la momentul potrivit. Comunicarea în timp util și eficientă între asistente și medici-lideri în timp real este esențială pentru a evita conflictele atunci când apar diferențe de opinie.

Deoarece cererea pentru paturi CCU variază în mod necontrolat, este esențial să se dezvolte și să se mențină standarde de flexibilitate în personal. Acest lucru se poate realiza prin menținerea unui nucleu de asistente „bugetate” bazate pe analiza tendințelor de ocupare și severitate a bolii. Schimbările în recensământul pacienților pot fi apoi gestionate prin formare încrucișată cu alte unități de cardiologie, astfel încât asistentele să se poată muta în și din acele zone atunci când este necesar,

412 menținerea unei forțe de muncă flexibile care poate fi folosită atunci când are loc depășirea și permițând umplerea judicioasă a paturilor goale cu pacienți selectați non-CCU. Fiecare unitate trebuie să dezvolte o soluție specifică, dar comună tuturor abordărilor este nevoia de educație intensivă, bazată pe standarde, a asistentelor medicale.

Într-un CCU mare, pe lângă sistemul obișnuit de management și educator al asistentei, un asistent medical-clinic concentrat pe comunicarea familiei și medicului a fost și rămâne o

caracteristică critică. Asistentul clinician joacă un rol esențial în - menținerea datelor de calitate privind îmbunătățirea performanței și în a fi legătura dintre familii și echipa de îngrijire a sănătății. În multe cazuri, comunicările greșite între pacient, familie, asistente și medici pot fi evitate sau rezolvate cu supravegherea externă a unui clinician-asistent cu experiență. Rezultatele convingătoare din Studiul pentru înțelegerea prognozelor și preferințelor pentru rezultatele și riscurile tratamentelor (SUPORT) [82] ne-a făcut să concluzionam că resursele semnificative trebuie puse spre sfârșitul vieții, precum și îmbunătățirea longevității . Experiența din CCU a arătat că preferințele și deciziile de la sfârșitul vieții sunt adesea influențate de rasă, norme culturale și spiritualitate (RW Johnson, comunicare personală orală, decembrie 2008). Asistentele cliniciene cu experiență sunt adesea esențiale în a ajuta familiile arti- [35] preferințele la sfârșitul vieții, face față bolilor și oferă sprijin emoțional. Asistenta clinică este esențială în dezvoltarea și menținerea unui protocol multidisciplinar pentru retragerea suportului vital și inițierea îngrijirii la sfârșitul vieții.

Rolul farmacistului

Farmacistul clinician este un partener esențial în CCU. Publicitatea despre vătămarea pacientului din cauza erorilor de medicație a subliniat importanța revizuirii și a sfaturilor experților cu privire la utilizarea medicamentelor. Folosind definiția erorilor medicale propusă de Institutul de Medicină — a avea un plan greșit sau a face o eroare în executarea planului corect [83] — puțini pacienți trec printr-o experiență CCU fără cel puțin o eroare medicală. Având în vedere vârsta acestei populații și prevalența ridicată a comorbidității, inclusiv funcția renală și hepatică variabilă, pacienții cu CCU prezintă risc în special de sângerare, aritmii și alte efecte adverse.

Sprijinul farmaciilor ar trebui să abordeze trei domenii: educația medicilor și a asistentelor cu privire la utilizarea în siguranță a medicamentelor comune și a combinațiilor acestora; stabilirea de sisteme care să ghideze utilizarea eficientă și sigură a medicamentelor; și revizuirea personală a utilizării medicamentelor la pacienții din CCU. Pe măsură ce sistemele electronice de - farmacie, de laborator și de comandă medicală devin mai sofisticate, algoritmii programați în sistem pot semnala potențiale probleme. Studii recente au arătat că erorile de dozare în administrarea terapiei fibrinolitice pot avea ca rezultat rezultate catastrofale pentru pacient, [84.] care ar putea fi evitate cu verificări electronice încorporate și feedback către medic cu privire la dozarea înainte de administrarea medicamentului. Dozarea adecvată este esențială în îngrijirea pacienților cu SCA. Datele din registrul CRUSADE au demonstrat că spitalele cu practici de dozare sigură au mai multe șanse să aplice terapii bazate pe dovezi. Nu este surprinzător, dozarea excesivă a terapiilor antitrombotice este mai frecventă la populațiile vulnerabile și este asociată cu complicații crescute ale sângerării. [76, 85] Un domeniu de extremă importanță este ajustarea dozei pentru medicamentele excretate pe cale renală. În cercetările recente efectuate de Centrele pentru Educație și Cercetare în Terapeutică, doza de dofetilidă a fost administrată corect la mai puțin de 40% dintre pacienți. [86] Sistemele electronice integrate atât în CCU, cât și în secția de cardiologie ar putea reduce substanțial aceste tipuri de erori de prescriere. Până când astfel de sisteme sunt disponibile pe scară largă, totuși, supravegherea farmacistului asupra prescrierii pentru situația clinică și modificările stării individuale ale pacientului rămâne esențială.

Sedarea eficientă a pacientului agitat este o provocare specială în cadrul terapiei intensive. Acest lucru poate fi abordat prin includerea contribuției farmacistului în dezvoltarea unei abordări sistematice pentru această populație. Mai mult, pe măsură ce utilizarea procedurilor invazive, a protezelor mecanice și a ventilatoarelor în CCU continuă să crească, antibioticele devin omniprezente , dar cardiologii au dificultăți să rămână la curent cu cele mai recente informații despre prescrierea și utilizarea excesivă a antibioticelor; aceasta duce la un risc semnificativ de organisme rezistente în mediul local. Credem că un farmacist cu cunoștințe clinice ar trebui să revizuiască comenzile de medicamente pentru toți pacienții cu CCU cel puțin zilnic și că ar trebui să se acorde o atenție deosebită medicamentelor excretate pe cale renală, sedării și antibioticelor.

Alți membri ai echipei

În mod ideal, membrii întregii echipe de îngrijire participă la discuția și proiectarea planului de îngrijire. Tehnicienii respiratori joacă un rol important în optimizarea gestionării ventilatorului , iar terapeuții fizici și ocupaționali pot asigura o reabilitare timpurie și consecventă. Menținerea suportului nutrițional adecvat, echilibrarea solicitărilor metabolice crescute față de posibila insuficiență renală sau hepatică, este esențială pentru recuperarea pacientului în stare critică. Pacienții care se recuperează cu SCA și familiile lor sunt cei mai disponibili și adaptați la educația despre modificarea dietei și rolul acesteia în managementul pe termen lung al bolii coronariene și insuficienței cardiace în CCU.

Importanța „funcțiilor hoteliere” într-un sistem de îngrijire cardiacă nu poate fi subestimată. Întreținerea facilităților și a proviziilor și curățarea eficientă și rotația camerelor sunt esențiale. În plus, natura neprogramată a internărilor în CCU necesită eforturi extinse de comunicare în interiorul și între spitale. În Statele Unite, criteriile de transfer și admitere par să varieze în funcție de faptul dacă unitatea este plină. [87] Având în vedere epidemia în creștere a bolilor vasculare în vârstă, pare puțin probabil ca instalațiile să fie construite în același ritm cu cererea. Acest fapt inevitabil subliniază necesitatea unui sistem regional care să asigure că pacienții nu sunt prinși între spitale sau transferați în mod necorespunzător atunci când paturile pot fi goale la diferite spitale.

Comunicarea cu Familia

Similar cu necesitatea ca un medic pediatru de a comunica cu parintii unui copil bolnav, medicii si personalul CCU trebuie sa comunice eficient si sa sprijine familiile pacientilor lor critici. Orele de vizită mai liberale și flexibile tind să sprijine cel mai mult familiile. Un moment deosebit de important pentru sprijinul intensiv și consilierea familiilor este sfârșitul vieții, inclusiv situațiile în care suportul de viață este retras de la un pacient cu o boală terminală și ireversibilă. O asistentă medicală cu interes și expertiză în îngrijirea critică și în comunicarea și sprijinul familiei poate fi o parte neprețuită a echipei de îngrijire atunci când sunt necesare interacțiuni familiale extinse. O nevoie conexă, pentru pacienții mai puțin bolnavi, este predarea pacientului și familiei. Un pacient aflat în primele zile de recuperare după un IM acut, de exemplu, este un public captiv și în general receptiv pentru a preda despre renunțarea la fumat, dietă, schimbările stilului de viață și la ce să se aștepte de la procedurile viitoare. O broșură de educare a pacientului personalizată instituției este un adjuvant important pentru educarea pacientului.

Evaluarea calitatii

Înțelegerea calității asistenței medicale a fost potențată de concentrarea diferitelor organizații, în special a Institutului de Medicină. Cele două rapoarte fundamentale ale sale — To Err Is Human [83] și Traversarea prăpastiei calității [88] — așezați an

THE CYCLE OF CLINICAL THERAPEUTICS

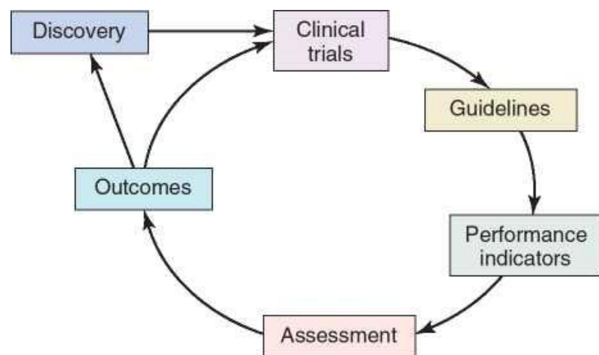


FIGURE 35-4 Model for the integration of quality into the therapeutic development cycle. *(From Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, et al: Integrating quality into the cycle of therapeutic development. J Am Coll Cardiol 2002;40:1895-1901.)*

abordare a furnizării de îngrijiri medicale de calitate, care formează baza pentru cercetarea și măsurarea calității.

O abordare largă în medicina cardiovasculară, [89] în care se încadrează cu ușurință CCU, a fost încercarea de a dezvolta un ciclu de calitate (Fig 35-4). Având în vedere o idee excelentă bazată pe un construct biologic plauzibil, sunt necesare studii multiple înainte ca un studiu definitiv de fază III sau de fază IV să poată fi efectuat. Dacă acest studiu sau această serie de studii este de o calitate adecvată, rezultatele pot fi utilizate pentru a crea un ghid de practică clinică. Studiile speciale de putere adecvată, efectuate într-un mediu relevant cu terapie de fond modernă și care produc un rezultat robust, pot avea ca rezultat o recomandare de clasa I (dovedită a fi eficientă), nivel de evidență A (bazat pe mai multe studii sau un mega trial) sau B (pe baza unor studii mai puțin definitive). Recomandările definitive ale ghidurilor de practică clinică pot fi traduse în indicatori de performanță care măsoară dacă un medic, un cabinet, un spital sau un sistem aderă la standardele ghidului, iar agregatele de indicatori de performanță pot fi utilizate pentru a caracteriza performanța clinică.

CCU este un mediu ideal în care să testați abordări ale ciclului calității și un loc important pentru a dezvolta constructe care funcționează din cauza implicațiilor masive pentru sănătatea publică. De fapt, multe dintre standardele de îngrijire care există în prezent se bazează pe studii clinice în îngrijirea cardiacă acută.

Membrii echipei de furnizori de îngrijire ar trebui să se întâlnească în mod regulat pentru a aborda optimizarea îngrijirii pacientului cu CCU. În 2004, Comisia Mixtă (JC) și Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid (CMS) au convenit asupra măsurilor comune de calitate pentru îngrijirea IM acut. Procedând astfel, măsurile de bază ORYX ale JC și măsurile de calitate CMS au devenit standardul prin care îngrijirea ACS va fi măsurată la nivel de furnizor și de spital. Aceste măsuri includ reperfuzia rapidă fie cu fibrinoliză , fie cu angioplastie primară; utilizarea aspirinei la sosire și descărcare, beta-blocante la descărcare, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocanți ai receptorilor de angiotensină pentru disfuncția VS; și consiliere pentru renunțarea la fumat. [90]

De asemenea, trebuie asigurată utilizarea rapidă a cardioversiei/defibrilației pentru aritmiile ventriculare fără puls . Una dintre cele mai importante funcții ale unui CCU este intervenția extrem de eficientă pentru aritmiile cardiace care pot pune viața în pericol. De fapt, conceptul de CCU a fost inițial stabilit în mare parte pentru această capacitate. [91] Pentru fiecare minut de întârziere în defibrilare , există o scădere de aproximativ 10% a supraviețuirii [92, 93]; astfel, fiecare CCU ar trebui să stabilească scopul de a trata fiecare caz de fibrilație ventriculară cu defibrilare în termen de 1 minut de la apariția acesteia. Pentru a face acest lucru, unitatea trebuie să stabilească

BOX 35-1

Comitetul mixt Măsuri de performanță de bază pentru infarctul miocardic

1. Aspirina dată la sosire
2. Aspirina prescris la externare
3. Pacienții cu fracțiune de ejecție a ventriculului stâng <40% au prescris un inhibitor ECA la externare
4. Sfaturi/consiliere pentru renunțarea la fumat pentru adulți
5. Beta-blocant prescris la externare
6. Blocant beta dat la sosire
7. Timpul de la sosirea până la începutul fibrinolizei
8. Timpul de la sosirea până la începutul intervenției coronariene percutanate primare
9. Mortalitatea internată

un sistem de răspuns la fibrilația ventriculară și trebuie să măsoare timpul de la debutul fibrilației ventriculare până la primul șoc al defibrilatorului pentru a se asigura că obiectivul este îndeplinit . Caseta 35-1 enumeră un set de indicatori de performanță pentru IM adoptați de JC. [90] Scopul nostru este de a depăși criteriile pentru aderarea la liniile directoare cu o marjă largă.

Pentru NSTE ACS, Peterson și colegii săi au arătat o variație largă în aderarea la liniile directoare ACC/AHA. [94] Important este că spitalele care au respectat cel mai îndeaproape recomandările ghidului au avut cele mai scăzute rate de mortalitate. [94] Rămâne de descoperit dacă aceste rezultate mai bune rezultă direct din terapiile studiate sau reprezintă un marker al capacității de a organiza scheme terapeutice complexe în rândul mai multor practicieni.

Abordarea noastră cu privire la măsurarea calității în CCU a fost să folosim registrele existente pentru a produce măsuri de aderare la indicatorii de performanță. Anterior, în denivelarea ST, am participat la Registrul Național de Infarct miocardian (NRMI), [49] iar în cadrul NSTE ACS am participat la registrul CRUSADE. [59] Începând din 2007, aceste registre au fost fuzionate pentru a forma ACTION Registry— Get With The Guidelines (ACTION Registry—GWTG, care este organizat de AHA și National Cardiovascular Data Registry (NCDR). ACTION Registry—GWTG folosește introducerea datelor pe internet și oferă site-urilor cu rezultate trimestriale comparative . Pentru a participa la registrele naționale, la Duke organizăm o conferință lunară privind morbiditatea și mortalitatea pentru a analiza problemele de coordonare a îngrijirii și de comunicare. Când are loc un incident major cu un pacient, se ia în considerare o analiză a evenimentelor sentinelă în combinație cu sistemul de calitate al spitalului.

UNITATEA DE ÎNGRIJIRI CARDIACA AS O PLATFORMĂ DE CERCETARE

Evoluția unității moderne de îngrijire cardiacă a permis clinicienilor să trateze pacienți cu afecțiuni cardio-vasculare din ce în ce mai complexe. Odată cu evoluția bolilor critice și a comorbidităților mai mari în rândul pacienților de astăzi cu CCU, descoperirile tehnologice și modelele îmbunătățite de furnizare a îngrijirii sănătății au făcut din aceste unități specializate părți integrante ale sistemelor de sănătate contemporane. În același timp, această evoluție a creat un mediu cu adevărat fertil din care să se efectueze cercetări clinice noi. Nu numai că acum suntem capabili

studiază populații mari de pacienți cu sindroame coronariene acute și insuficiență cardiacă sever decompensată, dar acum putem spera să examinăm mai bine concepte precum suportul circulator pentru șoc cardiogen refractar, disfuncția miocardică indusă de sepsis, ventilația mecanică și sedarea în bolile cardiace și influența insuficienței de organ asupra ischemiei . Potențialul platformelor de cercetare în CCU modern este aparent nelimitat, ale căror rezultate ar trebui să conducă la îmbunătățiri în îngrijirea pacienților prin standardizarea furnizării de îngrijiri cardiace critice, dezvoltarea unor modele operaționale mai eficiente, crearea de instrumente de sprijinire a deciziei medicului și îmbunătățirea pregătirii clinicienilor și a personalului.

Utilizarea CCU ca platformă pentru cercetare eficientă va depinde de colaborările multicentre și multidisciplinare de succes, precum și de integrarea cu succes a echipelor de îngrijire clinică și de cercetare și a infrastructurilor de suport de date și IT . Aceasta poate include dezvoltarea bazelor de date uniforme pentru extragerea datelor, organizarea de rețele de cercetare robuste cu resurse viabile pentru implementarea unor constructe noi de cercetare și va depinde în mare măsură de capacitatea noastră de a asigura contribuții semnificative din partea resurselor academice, guvernamentale, industriale și filantropice. Domeniile potențiale ale cercetării bazate pe CCU includ analize economice ale criticilor cardiovasculare [35] furnizarea de îngrijiri, studii genomice despre susceptibilitatea îngrijirilor critice în rândul pacienților cardiaci, telemedicină și informații medicale electronice, efectele integrării clinice multidisciplinare , practici noi de educație și formare și probleme legate de sfârșitul vieții.

FINANȚE

CCU este un centru major de costuri pentru spitale, dar servește și ca sursă de transfer al pacienților care generează venituri substanțiale. Intervenția percutanată majoră și programele chirurgicale cardiace nu sunt sustenabile fără suport adecvat pentru CCU. Astfel, gestionarea eficientă a serviciilor, personalului și proviziilor CCU joacă un rol major în stabilitatea financiară a spitalelor. Deoarece CCU este integrată cu alte servicii cardiovasculare, este esențial să vizualizați rapoartele financiare pentru serviciile cardiace în ansamblu, mai degrabă decât să evaluăm pur și simplu CCU ca o „cadă pe fundul său”.

Cele mai multe costuri din CCU sunt atribuite facilităților, echipamentelor și personalului. Gestionarea instalațiilor și echipamentelor necesită o înțelegere sofisticată a costurilor fixe și variabile și o capacitate de a estima efectul asupra rezultatelor clinice și a altor costuri ale deținerii sau nu a acestor componente. De exemplu, având în vedere o investiție fixă în paturi CCU, disponibilitatea rapidă a facilităților de intervenție cardiacă devine un factor determinant major pentru a stabili dacă paturile vor fi umplute pentru a repartiza în mod adecvat costurile fixe. S-a discutat despre managementul personalului medical, dar calitatea îngrijirii poate depinde mai mult de acest factor decât de oricare altul. Un studiu recent a arătat că mortalitatea la 30 de zile crește cu 7% cu fiecare pacient suplimentar pe asistentă, crescând în același timp riscul de „burnout” al asistentei cu 23% și șansele de nemulțumire la locul de muncă cu 15%. [95] Astfel, asistentul-manager și directorul CCU trebuie să lucreze neîncetat pentru a se asigura că personalul medical adecvat este asigurat pentru îngrijirea pacientului de prim rang, menținând în același timp responsabilitatea fiscală.

În cele din urmă, având în vedere probabilitatea unei disocieri progresive între ceea ce este posibil și costurile terapiei eficiente, soarta CCU va depinde de cât de bine vor putea liderii săi să justifice cheltuielile incrementale pentru mai multe beneficii. Această advocacy va fi mai eficientă dacă CCU poate stabili standardul în cadrul spitalului pentru utilizarea eficientă a resurselor. Considerăm că participarea la întreprinderea de cercetare este o componentă critică a identificării care abordări oferă suficient beneficii pentru a justifica costul și care ar trebui evitate. [96]

CONCLUZII

CCU este o entitate din ce în ce mai complexă și trebuie integrată într-o comunitate largă și abordare spitalicească pentru prevenirea și tratarea bolilor cardiovasculare. Un accent pe standardele de îngrijire, cu o alocare rațională derivată a costurilor pentru a oferi cel mai mare beneficiu, va permite CCU din viitor să facă mai mult bine pentru mai mulți oameni. Pentru a satisface această cerere, CCU trebuie să fie condusă de medici și asistenți medicali cu o viziune largă asupra medicinei clinice, finanțelor și managementului.

REFERINȚE

1. Murray CJ, Lopez AD: Mortalitatea globală, dizabilitățile și contribuția factorilor de risc: Studiul Global Burden of Disease. Lancet 1997;349:1436-1442.
2. Manton KG, Stallard E, Corder LS: Dinamica dimensiunilor dizabilității legate de vârstă 1982-1994 în populația în vârstă din SUA. J Gerontol Ser A-Biol Sci Med Sci 1998;53:B59-B70.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al; pentru grupul de studiu RAVEL: o comparație randomizată a unui stent cu eluție de sirolimus cu un stent standard pentru revascularizarea coronariană . N Engl J Med 2002;346:1773-1780.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall J și colab.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracțiune de ejecție redusă. N Engl J Med 2002;346: 877-883.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD și colab: Un studiu randomizat al prevenirii morții subite la pacienții cu boală coronariană. N Engl J Med 1999;341: 1882-1890.
6. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ și colab: Utilizarea pe termen lung a unui dispozitiv de asistență ventriculară stângă pentru insuficiența cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med 2001;345:1435-1443.
7. Taylor DA, Hruban R, Rodriguez ER, et al: Himerismul cardiac ca mecanism de auto-reparare: se întâmplă și dacă da, în ce măsură? Tiraj 2002;106: 2-4.
8. Massie BM, Shah NB: Tendințele în evoluție în factorii epidemiologici ai insuficienței cardiace: justificarea strategiilor preventive și managementul complet al bolii. Am Heart J 1997;133:703-712.
9. Khush KK, Rapaport E, Waters D: Istoria unității de îngrijire coronariană. Can J Cardiol 2005;21:1041-1045.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG: Masaj cardiac cu piept închis. JAMA 1960;173:1064-1067.
11. Lown B, Amarasingham R, Neuman J: Nouă metodă pentru terminarea miaselor de aritmie cardiacă. Utilizarea descărcării condensatoarelor sincronizate. JAMA 1962;182:548-555.
12. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, et al: Terminarea fibrilației ventriculare la om prin contrașoc electric aplicat extern. N Engl J Med 1956;254:727-732.
13. Julian DG: Tratamentul stopului cardiac în ischemia miocardică acută și infarctul. Lancet 1961;2:840-844.
14. Killip T 3rd, Kimball JT: Tratamentul infarctului miocardic într-o unitate de îngrijire coronariană. O experiență de doi ani cu 250 de pacienți. Am J Cardiol 1967;20:457-464.
15. Lown B, Fakhro AM, Hood WB Jr, et al: The coronary care unit. Noi perspective și direcții. JAMA 1967;199:188-198.
16. Day HW: Istoricul unităților de îngrijire coronariană. Am J Cardiol 1972;30:405-407.
17. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, et al: Intraaortic balloon pumping. JAMA 1968;203:988.
18. Koren G, Weiss AT, Hasin Y, et al: Prevenirea leziunilor miocardice în ischemia miocardiană acută prin tratament precoce cu streptokinază intravenoasă. N Engl J Med 1985; 313:1384-1389.
19. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, și colab.: Cateterizarea inimii la om cu utilizarea unui cateter cu vârf de balon direcționat de flux. N Engl J Med 1970;283:447-451.
20. Lee TH, Goldman L: Unitatea de îngrijire coronariană împlinește 25 de ani: tendințe istorice și direcții viitoare. Ann Intern Med 1988;108:887-894.
21. Fuster V: articol istoric de 50 de ani. Unități de infarct miocardic și de îngrijire coronariană. J Am Coll Cardiol 1999;34:1851-1853.
22. Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ: Medicina de îngrijire critică în Statele Unite 1985-2000: O analiză a numărului de paturi, a utilizării și a costurilor. Crit Care Med 2004;32: 1254-1259.
23. Katz JN, Turer AT, Becker RC: Cardiologie și criza de îngrijiri critice: o perspectivă. J Am Coll Cardiol 2007;49:1279-1282.
24. Dracup K, Moser DK, Eisenberg M și colab.: Cauzele întârzierii în căutarea tratamentului pentru simptomele atacului de cord. Soc Sci Med 1995;40:379-392.
25. Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM, et al. Rolul medicului în reducerea la minimum a întârzierilor prespitalicești la pacienții cu risc crescut de infarct miocardic acut: Recomandări din Programul național de alertă de atac de cord. Grup de lucru privind strategiile educaționale pentru prevenirea întârzierilor prespitalicești la pacienții cu risc ridicat de infarct miocardic acut. Ann Intern Med 1997;126:645-651.
26. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, și colab.: Efectul unei intervenții comunitare asupra întârzierii pacienților și a utilizării serviciilor medicale de urgență în boala coronariană acută: Trialul REACT (Acțiunea rapidă timpurie pentru tratamentul coronarian). JAMA 2000;284: 60-67.
27. Alexander JH, Poku MB, Card TL și colab.: Randomizarea într-un studiu clinic întârzie doar puțin timpul până la tratament la pacienții cu infarct miocardic acut supuși trombolizei : rezultate din registrul departamentului de urgență ASSENT-2. Tiraj 2002;102 (Suppl II):II-796. Abstract.
28. Gibler WB, Armstrong PW, Ohman EM, et al: Persistența întârzierilor în prezentarea și tratamentul pentru pacienții cu infarct miocardic acut: experiența GUSTO-I și -III . Ann Emerg Med 2002;39:123-130.

29. Brown AL, Mann NC, Daya M și colab: Factorii demografici, de credință și situaționali care influențează decizia de a utiliza serviciile medicale de urgență în rândul pacienților cu dureri toracice. Circulation 2000;102:173-178.
30. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PW, et al: Evaluarea riscului bazată pe timp după infarct miocardic. Implicații pentru momentul externării și aplicații pentru luarea deciziilor medicale. Eur Heart J 2003;24:182-189.
31. Lee KL, Hafley G, Fisher JD și colab.: Efectul defibrilatoarelor implantabile asupra evenimentelor aritmice și a mortalității în Trialul Multicentric UnSustained Tahicardia. Circulation 2002;106:233-238.
32. Cummins RO, Eisenberg MS, Bergner L, et al: Automatic external defibrillation: Evaluations of its role in the home and in urgent medical services. Ann Emerg Med 1984;13(9 Pt 2):789-801.
33. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G și colab.: Rezultatele defibrilației rapide de către ofițerii de securitate după stop cardiac în cazinouri. N Engl J Med 2000;343:1206-1209.
34. Pettis KS, Kwong M, Wagner GS: Diagnosticul prespital și managementul pacienților cu infarct miocardic acut folosind transmisia de la distanță a electrocardiogramelor la computere palmtop. În Clements IP (ed.): ECG în infarctul miocardic acut. Armonk, NY, Futura, 1998, pp. 223-234.
35. Sejersten M, Young D, Clemmensen P, et al: Comparație a capacității paramedicilor cu cea a cardiologilor în diagnosticarea infarctului miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST la pacienții cu durere toracică acută. Am J Cardiol 2002;90:995-998.
36. Pettis KR, Savona MR, Leibrandt PN, et al: Evaluation of the efficacy of hand-held computer screens for cardioologists' interpretations of 12 lead electrocardiograms. Am Heart J 1999;138:765-770.
37. Leibrandt PN, Bell SJ, Savona MR, et al: Validarea deciziilor cardiologului de a iniția terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut folosind ECG-uri pe ecrane cu cristale lichide, computer portabil ca suport de decizie privind terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut. Am Heart J 2000;140:747-752.
38. Adams GL, Campbell PT, Adams JM și colab.: Eficacitatea transmiterii fără fir prespitalicești a electrocardiogramelor către un cardiolog prin intermediul unui dispozitiv portabil pentru pacienții cu infarct miocardic acut (de la Timely Intervention in Myocardial Emergency, NorthEast Experience [TIME-NE]). Am J Cardiol 2006;98:1160-1164.
39. Strauss DG, Sprague PQ, Underhill K și colab.: Comunicarea transtelefonică paramedică către cardiolog a evaluării clinice și electrocardiografice pentru reperfuzia rapidă a infarctului miocardic cu supradenivelarea ST. J Electrocardiol 2007;40:265-270.
40. Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, et al; în numele NCDR ACTION Registry Participanți: Utilizarea și impactul electrocardiogramelor prespitalicești pentru pacienții cu infarct miocardic acut cu denivelarea segmentului ST: Date din Registrul NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network). J Am Coll Cardiol 2009;53:161-166.
41. Birnbaum Y, Maynard C, Wolfe S și colab.: Distorsiunea terminală QRS la internare este mai bună decât măsurătorile segmentului ST în prezicerea dimensiunii finale a infarctului și evaluarea efectului potențial al terapiei trombolitice în infarctul miocardic acut peretelui anterior. Am J Cardiol 1999;84:530-534.
42. Corey KE, Maynard C, Pahlm O, și colab.: Cronometrarea istorică și electrocardiografică combinată a infarctelor miocardice acute ale peretelui anterior și inferior pentru predicția limitării de dimensiune a reperfuziei realizabile. Am J Cardiol 1999;83:826-831.
43. Wall TC, Albright J, Jacobowitz S, și colab: The TIME (Timely Intervention in Myocardial Emergency) Trial: Reducerea timpului până la PTCA primar cu utilizarea ECG-urilor prespitalicești pentru pacienții cu IM acut. NC Med J 2000;61:104-108.
44. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC și colab: Mortalitatea și tromboliza prespitalicească pentru infarctul miocardic acut: o meta-analiză. JAMA 2000;283:2686-2692.
45. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A și colab: Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarct: A randomized study. Lancet 2002;360: 825-829.
46. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner GS și colab.: ECG standard de admitere pentru stratificarea timpurie a riscului la pacienții cu boală coronariană instabilă care nu sunt eligibili pentru terapia de revascularizare acută: un substudiu TRIM. Am Heart J 1999;137:24-33.
47. Pahlm-Webb U, Pahlm O, Sadanandan S, et al: O nouă metodă pentru utilizarea direcției deviației segmentului ST pentru a localiza locul ocluziei coronariene acute: ECG standard cu 24 de vizualizari. Am J Med 2002:113:75-78.
48. Sadanandan S, Hochman JS, Kolodziej A și colab.: Caracteristicile clinice și angiografice ale pacienților cu deviație combinată a segmentului ST anterior și inferior pe ECG inițial în timpul IM acut. Am Heart J 2003;146:653-661.
49. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al: Tendințe temporale în tratamentul a peste 1,5 milioane de pacienți cu infarct miocardic în SUA din 1990 până în 1999: The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. J Am Coll Cardiol 2000;36-2063.
50. Edlich RF, Wish JR, Britt LD și colab.: O abordare organizată a îngrijirii traumei: moștenirea lui R Adams Cowley. J Long Term Eff Med Implants 2004;14:481-511.
51. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD: Decese: Date finale pentru 2004. Natl Vital Stat Rep 2007;55:1-119.
52. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP și colab.: Dezvoltarea sistemelor de îngrijire pentru pacienții cu infarct miocardic cu denivelare ST: rezumat. Tiraj 2007;116: 217-230.
53. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO și colab.: Implementarea unui sistem la nivel de stat pentru reperfuzia coronară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. JAMA 2007;298: 2371-2380.
54. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN și colab.: Un sistem regional pentru a oferi acces în timp util la intervenția coronariană percutanată pentru infarctul miocardic cu supradenivelare. Circula tion 2007;116:721-728.
55. Henry TD, Unger BT, Sharkey SW, et al: Design of a standardized system for transfer of patients with ST-deviation myocardial infarct for percutaneous coronarian intervention. Am Heart J 2005;150:373-384.
56. Alianța D2B. Disponibil la http://www.d2balliance.org .
57. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarct: 1999 update. Disponibil la http://www.acc . org/qualityandscience/clinical/guidelines/stemi/guideline1/appendix3.htm.
58. Anchetatorii GRACE: Motivația și proiectarea Proiectului GRACE (Registrul global al evenimentelor coronariene acute **415**): un registru multinațional al pacienților internați cu sindroame coronariene acute. Am Heart J 2001;141:190-199.
59. Roe MT, Staman KL, Pollack C și colab.: Un ghid practic pentru înțelegerea ghidurilor ACC/AHA din 2002 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Crit Pathways Cardiol 2002;1:129-149.
60. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J și colab.: O nomogramă standard cu heparină pentru gestionarea terapiei cu heparină. Arch Intern Med 1991;151:333-337.
61. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al: Îmbunătățirea calității îngrijirii pentru infarctul miocaral acut: inițiativa Ghid aplicat în practică (GAP). JAMA 2002;287: 1269-1276.
62. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD și colab: Un studiu randomizat al prevenirii morții subite la pacienții cu boală coronariană. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusținută. N Engl J Med 1999;341:1882-1890.
63. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ și colab.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracțiune de ejecție redusă. N Engl J Med 2002;346:877-883.
64. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, și colab.: Furtuna electrică presages moartea non-subită: Procesul antiaritmic versus defibrilatoare implantabile (AVID). Tiraj 2001;103: 2066-2071.
65. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S și colab.: Furtunile de aritmie ventriculară la pacienții postinfarcți cu defibrilatoare implantabile pentru indicații de prevenire primară: un substudiu MADIT-II. Ritmul inimii 2007;4:1395-1402.
66. Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, și colab.: Furtuna electrică la pacienții cu defibrilatoare-cardioverter implantabile transvenoase: Incidență, management și implicații prognostice. J Am Coll Cardiol 1998;32:1909-1915.
67. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, și colab.: Tratarea furtunii electrice: blocarea simpatică versus terapia ghidată de susținere a vieții cardiace avansate. Tiraj 2000; 102:742-747.
68. Israel CW, Barold SS: Furtuna electrică la pacienții cu un defibrilator implantat: O chestiune de definiție. Ann Noninvas Electrocardiol 2007;12:375-382.
69. Ensminger SA, Wright RS, Baddour LM, Afessa B: Suspiciune de pneumonie asociată ventilatorului la pacienții cardiaci internați în unitatea de îngrijire coronariană. Mayo Clin Proc 2006;81:32-35.
70. Tolentino-DelosReyes AF, Ruppert SD, Shiao SY: Practică bazată pe dovezi: utilizarea pachetului de ventilator pentru a preveni pneumonia asociată ventilatorului. Am J Crit Care 2007;16:20-27.
71. Hales BM, Pronovost PJ: Lista de verificare — un instrument pentru managementul erorilor și îmbunătățirea performanței. J Crit Care 2006;21:231-235.
72. Cockcroft DW, Gault MH: Predicția clearance-ului creatininei din creatinina serică. Nephron 1976;16:31-41.
73. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al; pentru Colaborarea Epidemiologie a bolilor renale cronice: Utilizarea valorilor standardizate ale creatininei serice în modificarea dietei în ecuația studiului bolii renale pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară. Ann Intern Med 2006;145:247-254.
74. Melloni C, Peterson ED, Chen AY, și colab.: Cockcroft-Gault versus modificarea dietei în boala renală: importanța formulei ratei de filtrare glomerulară pentru clasificarea bolii renale cronice la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 2008;51:991-996.
75. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS și colab: Impactul severității sângerării asupra rezultatelor clinice în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute. Am J Cardiol 2005;96:1200-1206.
76. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al; pentru investigatorii CRUSADE: dozarea în exces a agenților antiplachetari și antitrombină în tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. JAMA 2005;294:3108-3116.
77. Rao SV, Kaul PR, Liao L și colab: Asociere între sângerare, transfuzie de sânge și costuri în rândul pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. Am Heart J 2008;155:369-374.
78. Grupul de studiu hipotermie după stop cardiac: hipotermie terapeutică ușoară pentru a îmbunătăți rezultatul neurologic după stop cardiac. N Engl J Med 2002;346:549-456.
79. Bernard SA, Gray TW, Buist MD și colab.: Tratamentul supraviețuitorilor în comat al stopului cardiac în afara spitalului cu hipotermie indusă. N Engl J Med 2002;346:557-463.
80. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW; pentru Advancement Life Support Task Force al Comitetului de Legătură Internațional pentru Resuscitare: Hipotermia terapeutică după stop cardiac. O declarație consultativă a Grupului de lucru pentru sprijinirea vieții pentru avansare al Comitetului internațional de legătură pentru resuscitare. Resuscitation 2003;57: 231-235.
81. Grupul Leapfrog: disponibil la http://www.leapfroggroup.org .
82. Investigatorii principali SUPPORT: Un studiu controlat pentru a îmbunătăți îngrijirea pacienților spitalizați grav bolnavi: Studiul pentru înțelegerea prognozelor și preferințelor pentru rezultatele și riscurile tratamentelor (SUPPORT). JAMA 1995;274:1591-1598.
83. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds): To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC, Institutul de Medicină/National Academy Press, 2000, p. 4.
84. Murphy SA, Gibson CM, Van de Werf F, și colab: Comparația erorilor în estimarea greutății și în dozarea tenecteplazei cu un singur bolus cu activatorul de plasminogen tisular (TIMI 10B și ASSENT I). Am J Cardiol 2002;90:51-54.
85. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al; pentru CRUSADE (Can Rapid risk stratifica tion of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of ACC/AHA guidelines) Investigatori: Diferențele de sex în sângerarea majoră cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa: Rezultatele inițiativei CRUSADE. Tiraj 2006;114:1380-1387.
86. Allen LaPointe NM, Kramer JM, Weinfurt K și colab.: Acceptarea programului de management al riscului de dofetilidă de către practicieni. Pharmacotherapy 2002;22:1041-1046.
87. Singer DE, Carr PL, Mulley AG, Thibault GE: Raționalizarea terapiei intensive – răspunsurile medicului la o lipsă de resurse. N Engl J Med 1983;309:1155-1160.
88. Comitetul pentru calitatea asistenței medicale în America: traversarea prăpastiei calității: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21. Washington, DC, Institutul de Medicină/National Academy Press, 2001.

89. Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, et al: Integrating quality into the cycle of thera dezvoltare potică. J Am Coll Cardiol 2002;40:1895-1901.
90. Comisia mixtă: Măsuri de bază. Disponibil la http://www.jointcommission.org/ PerformanceMeasurement/PerformanceMeasurement/default.htm.
91. Day HW: Istoricul unităților de îngrijire coronariană. Am J Cardiol 1972;30:405-440.
92. Cummins RO, Hazinski MF, eds: Linii directoare 2000 pentru resuscitarea cardiopulmonară și îngrijire cardiovasculară de urgență: Un consens internațional asupra științei. Circulation 2000;102(Suppl I):I-1. Abstract.
93. Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, et al: Tripla supraviețuirea de la stop cardiac brusc prin defibrilare timpurie fără educație tradițională în resuscitarea cardiopulmonară. Tiraj 2002;106:1065-1070.
94. Peterson ED, Pollack CV Jr, Roe MT, et al; pentru investigatorii NRMI-4: Utilizarea timpurie a inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa și rezultatele în infarctul miocardic acut fără supradenivelare ST: Observații din Registrul național al infarctului miocardic 4 [Abstr]. J Am Coll Cardiol 2003;42:45-53.
95. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM și colab: Personalul asistentelor medicale din spitale și mortalitatea pacienților, epuizarea asistentelor și insatisfacția la locul de muncă. JAMA 2002;288:1987-1993.
96. Califf RM, DeMets DL: Principii din studiile clinice relevante pentru practica clinică. Părțile 1 și 2. Circulație 2002;106:1015-1021 și 1172-1175.

O

B

C

D

F



J

K

L

M

N

O

Q

R

*Aceste date provin din baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) European Health for All (HFA-DB) http://data.euro.who.int/hfadb , baza de date OMS privind mortalitatea (WHOMDB) http://data.euro.who.int/dmdb , bazele de date Eurostat http://epp.eurostateur.ec . baza de date http://www.census.gov/ipc/www/idb HYPERLINK "http://www.census.gov/".

1 ACS-I 1 ACS-II 1

FIGURA 4-3 Comparația utilizării terapiei de reperfuzie primară în SCA-I și SCA-II. PPCI, intervenție coronariană percutanată primară; TLx, terapie trombolitică.

factori de supraviețuire. Un alt mecanism posibil ar putea fi a reducerea reacțiilor apoptotice și oncotice de supraviețuire cardiomiocite.

Celulele progenitoare au fost, de asemenea, luate în considerare pentru potențialul lor de a reconstitui un pat vascular în zonele infarctate. Hematopoietice

S-au înregistrat progrese considerabile în diagnostic și managementul infarctului miocardic de când a fost publicat documentul original de redefinire. În consecință, împreună cu Federația Mondială a Inimii (WHF), ESC, ACC și Asociația Americană a Inimii (AHA) a convocat un grup de lucru global pentru a actualiza documentul de consens din 2000. ***[3] Ca și în cazul comitetului de consens anterior, grupul de lucru global a fost compus dintr-un număr de grupuri de lucru pentru a perfecționa cât mai precis posibil criteriile originale ESC-ACC pentru diagnosticarea IM din diferite perspective. Având în vedere acest scop, grupurile de lucru au fost compuse din experți în domeniile biomarkerilor, electrocardiografie, imagistică, cardiologie intervențională , investigații clinice și perspective și implicații globale. În cadrul mai multor reuniuni ale grupului de lucru, recomandările grupurilor de lucru au fost coordonate, rezultând un document de consens actualizat.[4]

Infarctul miocardic este definit de patologie ca moartea celulelor miocardice cauzată de ischemie prelungită. Într-un cadru clinic, aceste condiții sunt îndeplinite dacă sunt prezente următoarele criterii:

1. Detectarea creșterii și/sau scăderii nivelurilor biomarkerului cardiac
2. Cel puțin o valoare peste percentila 99 a limitei superioare de referință (URL), împreună cu dovezi de ischemie miocardică, așa cum este recunoscută de cel puțin unul dintre următoarele:
   • Simptomele ischemiei
   • Modificări ECG ale noii ischemii sau dezvoltarea undelor Q patologice,
   • Dovezi imagistice ale unei noi pierderi a miocardului viabil sau ale unei noi anomalii ale mișcării peretelui regional [4]

Troponinele cardiace I și T sunt markerii preferați pentru diagnosticul leziunii miocardice, deoarece troponinele au o specificitate aproape absolută a țesutului miocardic, precum și o sensibilitate ridicată, reflectând astfel chiar și zonele microscopice de necroză miocardică. [16] O valoare crescută pentru troponul cardiac este definită ca o măsurătoare care depășește procentul 99 al URL-ului. Detectarea unei creșteri și/sau scăderi a măsurătorilor este

esențială pentru diagnosticul de infarct miocardic acut (IMA), iar precizia optimă la percentilul 99 URL pentru fiecare test ar trebui definită ca un coeficient de variație (CV) < 10%. [17, 18] Dacă testele troponinei nu sunt disponibile, cea mai bună alternativă este fracția MB de CK măsurată prin testul de masă. Ca și în cazul troponinei, o valoare crescută a masei CK-MB este definită ca o măsurare peste URL-ul percentilei 99 folosind intervale normale adecvate sexului.

Sensibilitatea și specificitatea crescută a biomarkerului de troponină depind nu numai de măsurarea prezenței moleculei de troponină, ci și de capacitatea testului de a
imagistică, cateterele OCT includ un miez de fibră optică și folosesc a
diodă superluminiscentă pentru a emite un fascicul de scanare de
vine în detrimentul unei pătrunderi mai slabe prin sânge
și țesut (1 până la 3 mm). [19, 20]

Aplicațiile cardiovasculare s-au limitat până de curând la experimente in vivo folosind specimene de aortă și arteră coronară post-mortem. [17, 18] În ultimii câțiva ani, OCT a devenit din ce în ce mai popular pentru a urmări evoluția noii generații de stenturi intracoronare. [20, 21] OCT poate caracteriza corect componentele individuale ale plăcii. Scăderea zonelor de semnal cu margini slab delimitate este tipică pentru un bazin bogat în lipide, în timp ce o regiune ascuțită delimitată cu un interior sărac în semnal este caracteristică unei plăci fibrocalcifice. O placă fibroasă este clar identificată ca o leziune omogenă bogată în semnal (Fig. 17-1). Tehnologia actuală OCT a demonstrat o sensibilitate și specificitate de 71% până la 79% și 97% până la 98% pentru plăcile fibroase, 95% până la 96% și 97% pentru plăcile fibro-calcificate și, respectiv, 90% până la 94% și 90% până la 92% pentru plăcile bogate în lipide. [22-25]
modele experimentale pentru recapitularea fiziopatologiei umane